Aus dem Pathologischen Institut
des Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

Obduktionsbefunde und vergleichende klinische Erhebungen bei 165 Leukämie-Todesfällen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Uta Wicke
aus Grünenplan

1966

Aus dem Pathologischen Institut
des Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

Obduktionsbefunde und vergleichende klinische Erhebungen bei 165 Leukämie-Todesfällen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Uta Wicke
aus Grünenplan

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Referent: Professor Dr. med. Karlferdinand K l o o s

Korreferent: Professor Dr med. Wolfgang B r a n d e n b u r g

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 27. 8. 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Geschichte und derzeitiger Stand des Leukämieproblems	4
B. Hauptteil:	
1. Spezielle nosologische Probleme bei den Leukämien	1o
2. Material und Methode	11
3. Ergebnisse	13
a. Häufigkeit	13
b. Altersverteilung	18
c. Geschlechtsverteilung	2o
d. Verlaufsdauer	21
e. Verlaufsdauer in Beziehung zur Therapie	23
f. Geburtsort und Beruf	25
g. Organmanifestation	26
h. Folgezustände	33
i. Komplikationen	35
k. Zweitkrankheiten	38
l. Syntropien	41
m. Todesursachen	42
C. Besprechung	45
D. Zusammenfassung	68
E. Literatur	72

A. Geschichte und derzeitiger Stand des Leukämieproblems.

Die Kenntnis von den Leukämien und den anderen Erkrankungen des hämopoetischen Systems ist noch relativ jung.
1845 grenzte Virchow die Leukämien als eine gesonderte Erkrankungsgruppe gegenüber den Pyämien ab. (Domarus 1957) Über die Orte der Blutbildung war jedoch zu dieser Zeit noch wenig bekannt. 1845, im selben Jahr, in dem Virchow erstmals das pathologisch-anatomische Bild der chronischen Leukämie beschrieb, entdeckte Koelliker die fetalen Blutbildungsstätten. Erst 1868 wurde von Neumann das Knochenmark als Ursprungsstätte der Blutkörperchen erkannt (Naegeli 1931). 1870 hat Neumann dann die Bedeutung des Knochenmarkes für die Genese der Leukämien aufgezeigt (Naegeli 1931). Die Abgrenzung der einzelnen Erkrankungen des hämopoetischen Systems gegeneinander war in den folgenden Jahren stark an die Entwicklung und Verfeinerung der mikroskopischen Technik und der färberischen Darstellung von Blutzellen gebunden. Gegen Ende der 70er Jahre wurde der erste Zählapparat für rote und weiße Blutkörperchen entwickelt. 1888 arbeitete Ehrlich seine Färbemethoden aus (Naegeli 1931). Kurze Zeit später bereits, gegen Ende des 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts, wurden dann fast alle wichtigen pathologischen Kriterien der Erkrankungen des hämopoetischen Systems definiert (Schulte 1957).
1856 beschrieben Bonfils und Troussau ein leukämieähnliches Leiden ohne Vermehrung der Leukozyten. Virchow wählte hierfür den Ausdruck Lymphosarkom (Naegeli 1931). 1889 wurde

das Myelom von Kahler entdeckt. 1892 stellte Vaquez die Polyzythämia vera den symtomatischen Polyzythämien gegenüber (Heilmeyer und Begemann 1961). 1893 erforschte Kundrat das Krankheitsbild der Lymphosarkomatosis. Im gleichen Jahr erwähnte Pinkus eine aleukämische Lymphadenosis. 19oo publizierte Paltauf eine Arbeit über die Lymphogranulomatosis (malignes Granulom); Sternberg und Fränkel hatten schon früher über das Lymphogranulom berichtet, es jedoch mit der Tuberkulose in Zusammenhang gebracht. Weigert glaubte 1884 sogar, einen dem Tbc-Erreger ähnlichen Bazillus als Lymphogranulomtosiserreger gefunden zu haben (Naegeli 1931). Di Guglielmo haben wir unsere Kenntnisse über die akute Erythrämie zu verdanken (192o, Gunz 196o); 1941 trennten Heilmeyer und Schöner die chronische Erythroblastose von der akuten Erythrämie (Heilmeyer und Schöner 1941).
Das Retothelsarkom wurde von Rohr 193o vom Lymphosarkom abgegrenzt.

Die Benennung der Erkrankungen des hämopoetischen Systems war von Anfang an umstritten. Der Ausdruck Leukämie wurde sehr bald als schlecht bzw. falsch empfunden, da man mit dieser Bezeichnung auch Krankheitsbilder belegte, bei denen die Leukozyten im peripheren Blut nicht vermehrt waren. Außerdem ist der Grund für die Erkrankung an den Blutbildungsstätten und nicht im peripheren Blut zu suchen. Daher wurde für die mit einer generalisierten Wucherung von Blutzellen ausgezeichnete Krankheit die Bezeichnung "Leukose" vorgeschlagen. Bei

einer gleichzeitigen Vermehrung der Blutzellen im peripheren Blut hätte man dann von leukämischen Leukosen zu sprechen, im Gegensatz dazu von aleukämischen Leukosen, wenn das Blut diese Zellerhöhung vermissen läßt.

Cohnheim prägte 1860 den Ausdruck "Pseudoleukämien" und faßte darunter alle jene Erkrankungen zusammen, die Ähnlichkeit mit den Leukämien haben, bei denen aber im Blut keine Leukozytose herrscht.

Damashek und Gunz definierten 1958 eine generalisierte Proliferation des blutbildenden Gewebes als "Leukämie" und die lokalisierte Proliferation als "Leukosarkom", wobei sie sich bewußt von dem Leukosarkomatosebegriff Sternbergs distanzierten.

1960 stellte Gunz fest, daß eine präzise und grundlegende Definition dessen, was das Wesen der Leukämien ausmacht, fehle. Gunz glaubt, daß es sich bei den Leukämien vielleicht nicht um eine Erkrankung, sondern um eine Sammlung von ziemlich lose verwandten krankhaften Wucherungsformen des blutbildenden Gewebes handelt. Doch sprechen wir heute noch meist von "Leukämien".

Die Internationale Gesellschaft für Geographische Pathologie hat folgende Nomenklatur vorgeschlagen, die aus Vergleichsgründen auch in dieser Arbeit übernommen wird: =

= Zur Vereinfachung der Darstellung werden in den späteren Tabellen vielfach nur die den hier aufgezählten Erkrankungsgruppen und Erkrankungsarten zugehörigen Nummern und Buchstaben angeführt.

1.) Akute Leukämie (unreifzellige Leukose)

a) akute myeloische Leukämie

b) akute lymphatische Leukämie

2.) Chronische Leukämie (reifzellige Leukose)

a) chronische myeloische Leukämie

b) chronische lymphatische Leukämie

3.) Leukämische Retikulosen

(Monozytenleukämie und verwandte Formen)

4.) Sonderformen unter den Erkrankungen der hämopoetischen Gewebe:

a) Erythroleukämie

b) Erythrämie

(akute und chronische Formen)

c) Tumorbildende Leukämie

α) Lymphogranulomatose

ß) Lymphosarkom

γ) Plasmozytom

δ) Retikulosarkom

d) Chlorom

e) Polyzythämia rubra vera

(akute und chronische Formen)

f) Osteomyelosklerose

Die Ätiologie der Leukämien ist auch heute noch ungeklärt. Von den meisten Autoren (z.B. Kirschbaum und Mixer 1947, Voscanova 1950, Schmidt 1948, Herberger 1957) wird angenommen, daß es sich bei den Erkrankungen des hämopoetischen

Systems um echte Neoplasien handelt. In der internationalen Todesursachenstatistik werden die Leukämien als "Neoplasien des hämopoetischen Gewebes" bezeichnet.

Die von zahlreichen Autoren auf Grund experimenteller Befunde und elektronenoptischer Untersuchungen vertretene Vorstellung einer Verursachung durch Viren bzw. den Viren nahestehenden Agentien (z.B. von Magrassi 1951, von Magrassi u.a. 1951, von Bernard u.a. 1959, von Finch 1959) ist für die Leukämien des Menschen nicht bewiesen. Grundsätzlich würde jedoch diese Theorie nicht unbedingt im Gegensatz zu der Auffassung von den Leukämien als geschwulstartigen Systemerkrankungen stehen.

Als auslösende Faktoren für diese verschiedenen Formen der systematisierten Neubildung des blutbildenden Gewebes hat man die verschiedensten Faktoren angeschuldigt. Besonders chemische oder physikalische Noxen, z.B. ionisierende Strahlen, chemische Zellgifte (endogene wie exogene), Traumen, die das Knochenmark treffen, werden, teilweise nachgewiesenermaßen, für die Auslösung von Leukämien verantwortlich gemacht (Catsaras und Papaelias 1950, Kaplan 1952, Mikulowski 1959, Gunz 1960 Georgii 1964).

Daneben wird die Ansicht vertreten, bei einem Teil der Leukämien handelt es sich um reaktive, überschießende Zellwucherungen, zum Beispiel auf dem Boden einer Anämie (Hamilton-Paterson 1949) oder im Rahmen einer Infektreaktion der blutbildenden Gewebe Mi-Sen Li 1951).

Auch die mitwirkende Rolle der Vererbung wird diskutiert (Gunz 1960). Miller (1954) und Flamm (1959) halten die angeborenen Leukämien für tumorartige Mißbildungen, die wäh-

rend der Embryogenese oder der Fetalperiode entstanden seien. Seit der Entdeckung des Philadelphia-(Ph^1)-Chromosoms (Nowell und Hungerford 1960) ist die Frage der Chromosomenmutation in den Vordergrund der Diskussion gerückt (Hogreffe 1948, Gunz 1960, Ochme 1960, Tough u.a. 1961). Ohno und Mitarbeiter 1961 halten die grobe Chromosomenanomalie des Ph^1-Chromosoms jedoch mehr für eine Folgeerscheinung als für die Ursache von Zellentartungen. Dem Zusammentreffen von Mongolismus und Leukämie wird mehr als zufällige Bedeutung beigemessen (Bernhard u.a. 1951, Oehme 1960, Tough u.a. 1961, Miller 1961). Pliess 1962 weist in diesem Zusammenhang auf das beiden Erkrankungen gemeinsame höhere mütterliche Alter und die eventuelle ovarielle Insuffizienz hin.

In letzter Zeit wurden Untersuchungen zur Feststellung einer gegebenenfalls bestehenden Fermententgleisung oder eines Faktorenmangels unternommen, in der Hoffnung, dadurch entscheidende Erkenntnisse über Wesen und Ursache der Leukämien zu gewinnen (Valentine u.a. 1957, Mitus u.a. 1958, Bock 1959, Hale und Wilson 1959, Hertl 1959, Petrakis u.a. 1959, Quaglino und Hayhoe 1959, Villa und Polle 1959, Gunz 1960). Gunz (1960) hält es für wahrscheinlich, daß der grundlegende Unterschied zwischen leukämischen und normalen Leukozyten in der Zusammensetzung der Nucleoproteide liegt.

Finch (1959) nimmt an, daß die menschliche Leukämie eine übertragbare, zahlreichen Regulationsmechanismen unterliegende Krankheit sei, so daß ihre "Übertragung" nicht unseren gegenwärtigen Vorstellungen über Infektionskrank-

heiten folge; der Vermutung dieses Autors zufolge bewirke ein "resident virus" zunächst eine Umwandlung chromosomaler Nucleoproteide, was weitere Stoffwechselabartigkeiten und damit das geänderte biologische Verhalten des hämopoetischen Gewebes nach sich ziehe.

B. Hauptteil:

1. spezielle nosologische Probleme bei den Leukämien.

Wie Damashek und Gunz (1958) berichten, wurde allein in den letzten Jahren mehrere tausend Arbeiten über die mit den leukämischen Erkrankungen zusammenhängenden nosologischen Probleme veröffentlicht. Doch bestehen noch manche Unklarheiten sowohl hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese, als auch bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes und der therapeutischen Einflußmöglichkeiten.

In den letzten Jahren scheinen Leukosen an Häufigkeit zugenommen zu haben. Außerdem wurde eine Verschiebung unter den einzelnen Formen der Leukämie beobachtet; so berichtete H.E. Bock (1959) über eine starke, relative Zunahme von akuten Leukämien. Aus statistischen Angaben der Weltliteratur ergab sich gegenüber den Zahlen aus der Zeit 192o - 1935 bis 1945 eine Verdoppelung und bis 1955 eine Vervierfachung der akuten Leukämien. Auf fünf chronische Leukämien kam früher eine akut verlaufende Erkrankung, 1959 betrug das Verhältnis 1 : 1.

Auch in der Altersverteilung der Leukosen wurde ein Wandel bemerkt, doch hier offenbar paralell mit der Altersverteilung innerhalb der Bevölkerung selbst.

Trotzdem ist die Frage offen, inwieweit Umwelteinflüsse (kanzerogene Stoffe!) oder aber eine genauere Diagnostik (auf Grund verbesserten medizinischen Wissens und gehobener sozialer Bedingungen) für Häufigkeitszunahme und Änderung der Altersverteilung der Leukosen verantwortlich gemacht werden müssen. Weitere systematische klinische und morphologische Erhebungen sind zur Klärung dieser Fragen erforderlich.

In Anbetracht der Ausweitung der modernen zytostatischen Therapie der Leukosen sind auch Untersuchungen über das pathologisch-anatomische Bild der Leukosen wünschenswert, besonders im Hinblick auf eine etwaige Pathomorphose.

Für eine frühzeitige Diagnosestellung und entsprechende Therapie ist die genaue Kenntnis der Bevorzugung der einzelnen Organe durch die verschiedenen Leukämieformen von Bedeutung.

Von Interesse ist ebenso der Einfluß der heute üblichen Behandlung auf die Verlaufsdauer der Erkrankungen, und für eine gezielte Therapie und Prophylaxe ist es wichtig, die im Verlauf der Erkrankung auftretenden, sowie die für den Eintritt des Todes verantwortlichen Krankheitserscheinungen zu kennen.

2. Material und Methode

Wir hatten es uns zur Aufgabe gemacht, die Obduktionen aus den Jahren 1951 - 1961 des Städt. Krankenhauses Berlin-Moabit auszuwerten und diese Analyse der Klärung einiger der angesprochenen nosologischen Probleme nutzbar zu machen.

Unberührt hiervon müssen allerdings Fragen der Ätiologie, Pathogenese, Cytomorphologie und -biologie bleiben, sowie die der genetischen Störungen bei Leukosen.

Die von uns erfaßten Leukämiefälle wurden nach ihrer Erkrankungsform aufgeschlüsselt, ferner wurde die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Geburtsort und Beruf der an diesen Erkrankungen verstorbenen Personen festgestellt. Insbesondere wurde die Verlaufsdauer der einzelnen Leukämieformen im Hinblick auf eine Beeinflussung durch therapeutische Maßnahmen ausgewertet. Ausserdem berücksichtigten wir die bei den einzelnen Leukämiefällen aufgetretene Organmanifestationen und -veränderungen sowie die Folgezustände, die zusätzlichen Erkrankungen und die Todesursache sowie das simultane oder succedane Zusammentreffen mit anderen Erkrankungen des hämopoetischen Systems.

Leider war es nicht möglich, einen Vergleich mit dem Obduktionsmaterial aus früheren Jahren anzustellen. Die im Institut vorliegenden Aufzeichnungen über die Obduktionen waren für derartige Zwecke unzureichend und daher nicht verwertbar.

Für etwa 8o % der in dem untersuchten Zeitraum sezierten 165 Leukämiefällen hatten wir klinische Angaben über Verlaufsdauer und Therapie zur Verfügung. Für die übrigen 2o % der an einer Leukämie Verstorbenen waren keine Krankengeschichten zu erhalten; diese Sektionen waren größtenteils in einem Ost-Berliner Krankenhaus vorgenommen worden.

3. Ergebnisse:

a. Häufigkeit der Erkrankungen des hämopoetischen Systems.

Unter 9.oo8 Sektionen aus 11 Jahren (1951 - 1961) fanden sich 294 Todesfälle mit einer Erkrankung des hämopoetischen Systems.

Tabelle 1: Häufigkeit der verschiedenen Erkrankungsformen.
(+Erklärungsschlüssel für Erkrankungsform siehe Nomenklaturtafel s.7)

Jahrgänge	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	196o	1961	Summe
Anzahl d. Sektionen	427	566	539	664	668	771	854	869	99o	1413	1248	9oo8
Erkrankungen des hämopoetischen Systems:												
Summe:	21	23	14	24	26	28	28	28	22	42	38	294
% d.Sekt.	4,9	4	2,6	3,6	3,9	3,7	3,3,	3,2	2,2	3	3	3,2
Erkrankungsform:+												
1	1	--	1	3	4	3	3	4	5	9	6	39
%o	2,3	--	1,9	4,5	6	3,9	3,5	4,6	5	6,4	4,8	4,3
2 a	4	6	4	4	8	7	7	6	2	4	6	58
%o	9,4	1o,6	7,4	6	12	9,1	8,2	6,9	2	2,8	4,8	6,4
2 b	4	1o	4	5	3	5	8	3	7	9	9	68
%o	11,7	17,6	7,4	7,5	4,5	6,5	9,4	3,5	7,1	6,4	7,2	7,2
3	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2
4 a	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	2
4 b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
4 c	4	3	1	3	4	6	6	5	2	6	1	44
4 cß	3	-	2	3	1	-	2	3	1	-	3	2o
4 c	1	2	1	4	1	2	2	5	4	6	4	32
4 c	2	1	1	1	4	5	-	-	-	4	5	23
4 e	-	-	-	-	4	-	-	1	-	-	3	6
4 f	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	3

Unter den Todesfällen mit Erkrankungen des hämopoetischen Systems rangierten in unserem Untersuchungsmaterial akute und chronische Leukämien (Gruppe 1 und 2) an erster Stelle. Es kamen in den 11 Jahren 1951 - 1961 165 Krankheitsfälle zur Sektion (1,8 % der Gesamtsektionen).

Die übrigen Erkrankungen des hämopoetischen Systems, Retikulosen und Sonderformen (Gruppe 3 und 4, mit ihren vielen Untergruppen) wurden insgesamt bei 134 Todesfällen (1,4 % der Sektionen) beobachtet.

Tabelle 2: Reihenfolge der Häufigkeit der einzelnen Erkrankungsarten.

Reihenfolge	Art der Erkrankung	Anzahl	‰ der Sektionen
1.	2b = chron. lymph. Leuk.	68	7,5 ‰
2.	2a = chron. myel. Leuk.	58	6,4 ‰
3.	4c = Lymphogranulomatose	44	4,9 ‰
4.	1 = akute Leukämie	39	4,3 ‰
5.	4c = Retothelsarkom	32	3,5 ‰
6.	4c = Plasmozytom	23	2,5 ‰
7.	4cß= Lymphosarkom	2o	2,2 ‰
8.	4e = Polyzythämia vera	6	o,7 ‰
9.	4f = Osteomyelosklerose	3	o,3 ‰
1o.	3 = Retikulose	2	o,2 ‰
	4a = Erythroleukämie	2	o,2 ‰
11,	4b = Erythrämie	1	o,1 ‰

Am häufigsten wurden also von uns die chronisch verlaufenden Erkrankungsformen, und von diesen wieder die chronisch

lymphatische Leukämie beobachtet. Die, von den meisten Autoren als häufigste Leukämieform bezeichnete, akute Leukämie stand der Häufigkeit nach erst an 4. Stelle. Eine Unterteilung der Todesfälle an akuter Leukämie in solche mit myeloischer oder lymphatischer Zellwucherung war nur bei den wenigen Verstorbenen möglich, bei denen die pathologisch veränderten Granulozyten eine größere Zellreife aufwiesen. Eine akute lymphatische Leukämie wurde 3 mal, eine akute, deutlich myeloische Leukämie wurde ebenfalls 3 mal beobachtet. Weiter fand sich eine Chloroleukämie. Ein hiatus leucaemicus wurde bei 3 Verstorbenen beschrieben. Bei den übrigen Todesfällen handelte es sich um eine Stammzellenleukämie.

Um eine Aussage über eine eventuelle Häufigkeitsverschiebung innerhalb des untersuchten Zeitraumes zuzulassen, war für die meisten Erkrankungsarten des hämopoetischen Gewebes die Anzahl der in unserem Untersuchungsmaterial beobachteten Todesfälle zu gering. Der Prozentsatz der Erkrankungen der blutbildenden Gewebe war jedoch insgesamt während der Jahre 1951 bis 1961 in dem von uns untersuchten Sektionsgut geringer geworden. Auch die Todesfälle an chronischer Leukämie hatten abgenommen. Dagegen wurde für die akute Leukämie eine ansteigende Tendenz der Erkrankungen festgestellt. Die Anzahl der akuten Leukämien war auf Kosten der chronischen Leukämieformen, besonders der chronischen myeloischen Leukämie, angewachsen wie Tabelle 3 S. 16 zeigt.

Tabelle 3: Häufigkeit der Leukämiefälle in ‰ der Gesamtsektionen sowie der einzelnen Leukämiearten in % der Gesamtleukämiefälle.

Jahrgang	Leukämiefälle in ‰ der Gesamtsektionen	Leukämiefälle in % der Gesamtleukämiefälle		
	alle 3 Formen	akute L.	chron.myel.L.	Chron.lymph.L.
1951	23	1o	4o	5o
1952	23,2	--	37,5	62,5
1953	16,7	11,1	44,4	44,4
1954	18,4	25	33,3	41,7
1955	22,5	26,6	53,3	2o,1
1956	19,4	2o,1	46,6	33,3
1957	21,1	16,7	38,9	44,4
1958	15	3o,9	46	23,1
1959	14,2	35,7	14,3	5o
1960	15,6	41	18	41
1961	16,8	28,6	28,6	42,8
Durchschnitt	18,3	23,6	35,2	41,2

Das Verhältnis der Verstorbenen mit einer chronischen Leukämie zu denen mit einer akuten Leukämie betrug in unserem Untersuchungsmaterial 3,5 : 1. Es hat sich von 1951 bis 1961 zugunsten der akuten Leukämie gewandelt. 1951 betrug das Verhältnis 8 : 1, 1961 2,5 : 1, 1951 bis 1955 6 : 1, 1956 bis 1961 2,4 : 1.

Der in unserem Untersuchungsmaterial beobachtete Rückgang der Erkrankungen an Leukosen steht im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur (Marino 1948, Shimkin 1955, Witts 1957, Gross u.a. 1958, Ermakova 1959, Ratzenhofer 1959, Stewart u. Hewitt 1959, Moeschlin 196o, Gunz 196o).

Allerdings besitzen unsere Zahlen keinen repräsentativen Wert, da die Anzahl von 165 Leukämiefällen in 11 Jahren nicht sehr hoch ist. Dies zeigt auch ein Vergleich mit den statistischen Angaben in den "Statistischen Jahrbüchern" für West-Berlin. Danach war in der Gesamtbevölkerung eine Zunahme aller Leukämieerkrankungen festzustellen und zwar von o,41 % 1952 auf 1,o2 % 196o (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Anteil der Leukämieerkrankungen an den Todesfällen in West-Berlin bzw. an den Sektionen im Pathologischen Institut des Krankenhauses Berlin-Moabit.

Jahrgänge	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	196o	1961
Leukämien in % der Todesf. in West-BLN		o,41	o,56	o,65	o,8	o,98	1,o8	1,o2	o,99	1,o2	
Leuk.in % d. Sek.des Path.Inst.	2,34	2,82	1,67	1,8	2,25	1,95	2,11	1,5	1,41	1,56	1,68
akute Leuk. in %o d.Sek.	2,3	--	1,9	4,5	6	3,9	3,5	4,6	5	6,4	4,8
chron.lymph.L. in %od.Sek.	9,4	1o,6	7,4	6	12	9,1	8,2	6,9	2	2,8	4,8
chron.lymph. Leuk.in %o der Sek.	11,7	17,6	7,4	7,5	4,5	6,5	9,4	3,5	7,1	6,4	7,2

Interessanterweise wurde in der gleichen Zeit eine Zunahme von Erkrankungen des hämopoetischen Systems bei Hunden und Katzen im Obduktionsmaterial des Veterinärpathologischen Instituts der Freien Universität beobachtet, wobei ein Teil der Erkrankungsfälle bei Hunden allerdings einer eingehenderen histologischen Untersuchungstechnik in den letzten Jahren seine Entdeckung verdankt (Loppnow, priv. Mitteilung).

Tabelle 5: Häufigkeit der Erkrankungen des hämopoetischen Systems bei Hunden und Katzen.+

Jahrgang	Hunde		Katzen	
	Anzahl	% der Sektionen	Anzahl	% der Sektionen
1952	1	0,89	2	6,66
1953	6	2,88	1	0,88
1954	3	1,52	-	--
1955	11	5,82	2	3,67
1956	9	2,54	5	5,75
1957	13	3,51	2	2,7
1958	17	3,82	-	--
1959	22	4,91	8	0,9
1960	14	3,51	3	2,2
1961	24	5,65	4	4,4

b. Altersverteilung.

Eine grobe Übersicht über die Altersverhältnisse in unserem Untersuchungsmaterial gibt die Tabelle 6.

Tabelle 6: Alterszusammensetzung der einzelnen Leukämiearten.

Leukämieart	durchschnittl. Alter	Alter ü. 50 a in % d. Fälle	Alter unter 50 a in % der Fälle
1	53,2 a	71,8 %	28,2 %
2 a	57,7 a	70,5 %	29,5 %
2 b	66,3 a	94,2 %	5,8 %
alle 3 Formen		80,5 %	19,5 %

Auffällig erscheint das hohe durchschnittliche Alter der Todesfälle an akuter Leukämie, doch ist hier sicher nach einem Zusammenhang mit der Altersverteilung unseres Obduk-

+ Herrn Prof. W. Renk und seinem Mitarbeiter Herrn Dr. H. Loppnow danken wir für die freundliche Mitteilung.

tionsmaterials zu suchen. Die Abbildung 1 (S. 19 a) zeigt recht deutlich, besonders bei Berücksichtigung der Alterszusammensetzung des Sektionsgutes (s. Abb. 2, S. 19 b), die unterschiedliche Häufigkeit der verschiedenen Leukämieformen in den einzelnen Altersstufen.

Während die akute Leukämie bei Personen jeden Alters beobachtet wird, bei Kindern unter 5 Jahren, wie bei Greisen über 95 Jahren, bevorzugt die chronische myeloische Leukämie die mittleren Altersstufen, die chronische lymphatische Leukämie jedoch das hohe Alter.

1o,2 % der an einer akuten Leukämie Verstorbenen waren unter 15 Jahre alt. Die jüngste der an einer akuten Leukämie erkrankten Personen war 3 Jahre alt, die älteste 97 Jahre, und bei 71,8 % der Erkrankten lag das Alter über 5o Jahre.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie war keiner der Verstorbenen unter 15 Jahre alt. Die Todesfälle unseres Untersuchungsmaterials umfaßten hauptsächlich das Alter zwischen 4o und 74 Jahren (82,7 %). Das Schwergewicht lag bei den 55 bis 74 Jährigen (66,2 %), also bei den älteren Menschen.

An chronischer lymphatischer Leukämie waren in unserem Untersuchungsmaterial fast ausschließlich ältere Menschen erkrankt. Keiner der Verstorbenen war unter 2o Jahre alt und nur 5,8 % waren zum Zeitpunkt ihres Todes jünger als 5o Jahre. Mehr als die Hälfte der Todesfälle betraf die Altersgruppe zwischen 65 und 8o Jahren.

Eine Aussage über eine eventuelle Altersverschiebung ist bei der geringen Anzahl von 165 Leukämieerkrankungen über 11 Jahre verteilt, etwas unsicher. Es scheint jedoch bei der akuten Leukämie eine breitere Streuung über alle Altersstufen eingetreten

Abbildung 1 : Verteilung der Leukämiefälle (von 1951 – 1961) auf die einzelnen Altersstufen.

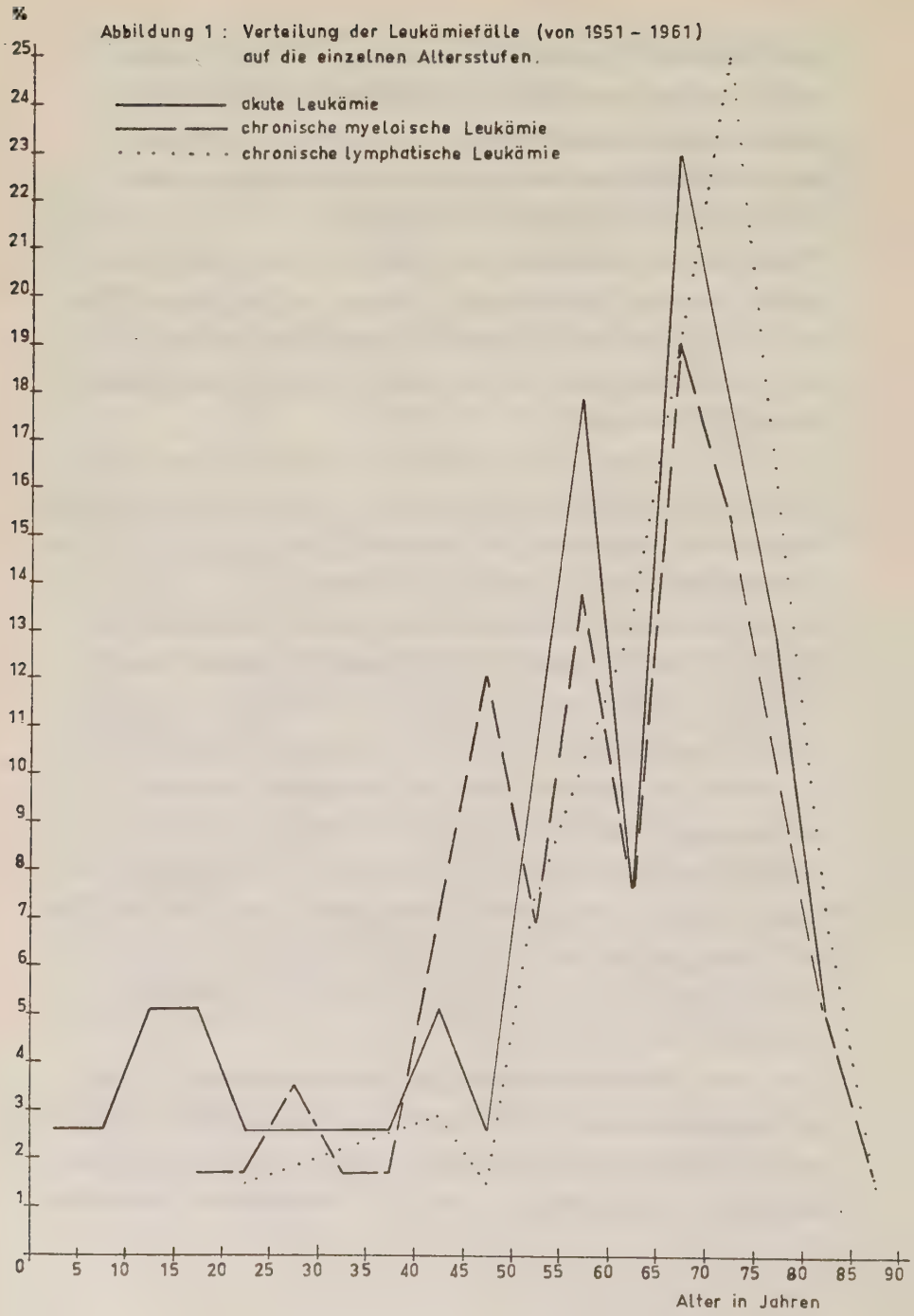
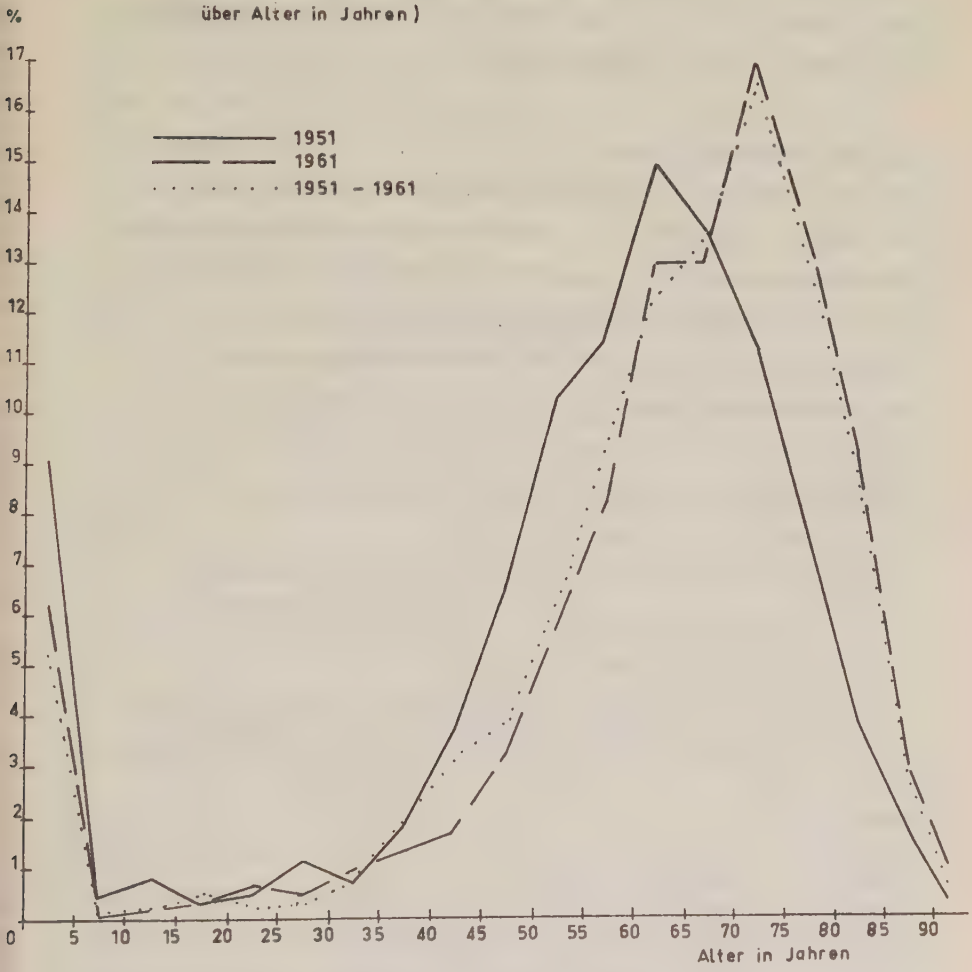


Abbildung 2 : Altersmässige Zusammensetzung des Sektionsgutes
(Sektionen in % der Gesamtsektionen des Jahres
über Alter in Jahren)



Der relativ hohe Anteil der Sektionen in der Altersstufe o - 5 Jahre ist hauptsächlich auf die Sektionen der Totgeburten bzw. con- und postnatalen Todesfälle der geburtshilflichen Abteilung des Krankenhauses zurückzuführen.

zu sein, während die Erkrankungen an chronischer myeloischer oder lymphatischer Leukämie 1961 eine deutlichere Bevorzugung des höheren Alters zeigten als 1951.

c. Geschlechtsverteilung

Bei den Leukämiefällen unseres Untersuchungsmaterials war das männliche Geschlecht häufiger befallen als das weibliche. Besonders auffallend war dieses unterschiedliche Betroffensein der Geschlechter bei den Todesfällen an chronischer lymphatischer Leukämie. Bei dieser Leukämieform wiesen 2/3 der Verstorbenen männliches Geschlecht auf und nur 1/3 weibliches. Dagegen war erstaunlicherweise unter den Todesfällen an akuter Leukämie eine deutliche höhere Anzahl von Frauen beobachtet worden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl der an Leukämie verstorbenen Personen, die männliches bzw. weibliches Geschlecht aufwiesen (absolute Zahlen).

Jahr	alle 3 Formen		akute Leuk.		chron.myel. Leukämie		chron.lymph. Leukämie	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1951	6	4	-	1	1	3	5	-
1952	1o	6	-	-	2	4	8	2
1953	6	3	-	1	3	1	3	1
1954	7	5	-	3	4	-	3	2
1955	8	7	1	3	4	4	3	-
1956	1o	5	2	1	4	3	4	1
1957	8	1o	-	3	4	3	4	4
1958	6	7	1	3	3	3	2	1
1959	8	6	3	2	2	-	3	4
196o	1o	12	5	4	1	3	4	5
1661	13	8	3	3	4	2	6	3
Summe	92	73	15	24	32	26	45	23

d. Verlaufsdauer.

Die drei Leukämiearten wiesen erwartungsgemäß eine unterschiedliche Verlaufszeit auf. Die an einer akuten Leukämie erkrankten Personen hatten eine deutliche kürzere Überlebenszeit als die an einer chronischen Leukämie Erkrankten. Aber auch das Alter der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung spielte eine Rolle für die Länge der Verlaufsdauer wie Tabelle 8 zeigt.

Tabelle 8: Durchschnittliche Verlaufsdauer und längste Überlebenszeit für die drei Leukämiearten.

	Leukämieart		
	akut	Chron.myel.	chron.lymph.
alle Fälle	1 Mon.	13 Mon.	24 Mon.
Personen im Alter von o-1o Jahr.	6 "	-	-
" " " " 1o-3o "	o,8 "	19 Mon.	1,5 Mon.
" " " " 3o-6o "	2,7 "	14,4 "	27,4 "
" " " über 6o Jahre	o,6 "	6,4 "	19,4 "
längste Verlaufsdauer	8 Mon.	5 Jahre	9 Jahre

Auffällig erscheint bei den Zahlen unseres Untersuchungsmaterials die gegenüber den mittleren Altersstufen geringere Verlaufszeit bei den über 6o-jährigen Patienten, bei der akute Leukämie und bei der chronischen lymphatischen Leukämie auch eine solche bei den jüngeren Patienten.
Unterschiede zwischen den drei Leukämieformen unseres Untersuchungsmaterials gab es auch hinsichtlich des Zeitpunktes

der Leukämiediagnose im Ablauf der Erkrankung sowie hinsichtlich der Zeitdauer, während der uncharakteristische Beschwerden bestanden hatten (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Zeitpunkt oder Diagnosenstellung im Ablauf der Erkrankung.

	Leukämieart		
	akut	chron.myel.	chron.lymph.
Prozentsatz der Fälle, die Stunden oder Tage vor dem Tode diagnostiziert wurden:	32	9,2	3,7
% der Fälle, die klinisch nicht als Leukose erkannt wurden:	3,6	9,2	11,3

Bei den Todesfällen an akuter Leukämie, bei denen die Diagnose erst kurz vor dem Tode gestellt wurde (32 % unserer Fälle!) hat es sich allem Anschein nach um sehr foudroyant verlaufene 1. Schübe gehandelt, die, wie Schäfer (1962) berichtet, innerhalb von Tagen zum Tode führen können.

Bei den Todesfällen an chronischer myeloischer Leukämie, die ohne klinische Diagnose zur Sektion kamen (9 %), hatte in 5,2 % eine aleukämische Verlaufsform vorgelegen.

Bemerkenswert ist, daß der Prozentsatz der Patienten, bei denen die Diagnose erst nach dem Tode gestellt wurde bei den an einer chronischen lymphatischen Leukämie Erkrankten am größten war (11 %). 4,4 % dieser Erkrankungen waren aleukämisch verlaufen.

Relativ häufig hatten bei allen 3 Leukämiearten vor der Leukämiediagnose über mehrere Monate (bis Jahre) uncharakteristische Beschwerden bestanden (s. Tabelle 1o, S. 23).

Tabelle 10: Anzahl der Erkrankten mit uncharakteristischen Beschwerden vor der Diagnosestellung sowie Zeitdauer dieser Beschwerden.

	Leukämieart		
	akuteL.	chron.myel.L.	chron.lymph.L.
Häufigkeit uncharakteristischer Beschwerden vor der Diagnosestellung	20 %	25 %	19 %
Durchschnittl. Dauer der Beschwerden bis zur Diagnosestellung	4 1/2 Monate	32 Monate =2 1/4 Jahr	8 Monate
Längste Beschwerdezeit vor der Leukämiediagnose	12 Mon. =1 Jahr	39 Mon. = 3 3/4 Jahr	12 Mon. = 1 Jahr

Am häufigsten wurde demnach über uncharakteristische Beschwerden von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie geklagt. Bei ihnen wurde die Leukämiediagnose auch am spätesten nach Einsetzten der Beschwerden gestellt.

e. Verlaufsdauer in Beziehung zur Therapie.

Etwa die Hälfte der an einer Leukose erkrankten Personen unseres Untersuchungsmaterials (s. Tabelle 11) war einer gezielten Therapie zugänglich. Diese bestand bei den Erkrankten mit einer akuten Leukämie in der Gabe von Prednison (70% der Patienten) sowie Butazolidin, Radio-Gold und TEM. Die Kranken mit einer chronischen myeloischen Leukämie wurden mit Röntgenstrahlen, Radio-Phosphor, Radio-Gold, TEM, Myleran, Urethan, Arsen oder Decortin behandelt. Die Therapie der Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie wurde, teilweise in Kombination und im Wechsel, mit Röntgenstrahlen, Radio-Phosphor, Thio-Tepa, TEM, Urethan, Arsen, Fowler'scher Lösung, Folsäure und Decortin durchgeführt.

Die Verlaufsdauer der Erkrankung war bei der Patientengruppe mit dieser Behandlung, - besonders deutlich bei den Personen mit chronischer myeloischer Leukämie, - länger als die bei den lediglich symptomatisch mit Transfusionen und /oder Antibiotika behandelten Erkrankungsfällen (vgl. Tab. 11).

Tabelle 11: Durchschnittliche und längste Verlaufsdauer der Erkrankungen mit und ohne spezifische Therapie, Durchschnittsalter der beiden Patientengruppen.

	spezifische Therapie			symptomatische Therapie		
	akute Leuk.	chron. myel.L.	chron. lymph.L.	akute Leuk.	chron. myel.L.	chron. lymph.L.
durchschnittl. Verlaufsdauer	2,2 Monate	17,1 Monate	29,8 Monate	1 Monat	5,2 Monate	14,3 Monate
durchschnittl. Verlaufsd.(ohne fortgeschrittene Fälle:Beobachtungszeit unter 2 Wochen)	im Endstadium befindliche Leukosefälle waren nicht zytostatisch o.ä. behandelt worden.			2 Monate	6,7 Monate	21 Monate
längste Verlaufsdauer	8 Monate	60 Monate	108 Mon. = 9 Jahr.	4 Mon.	24 Monate	86 Mon. = 7 Jahre
Durchschnittsalter	40 Jahre	52 Jahre	63 Jahre	65 Jahre	63 Jahre	67 Jahre
% der Fälle	50	52	56,5	50	48	44,5

An der unterschiedlich langen Verlaufsdauer der Erkrankungen kann ein deutlicher Einfluß der proliferationshemmenden Therapie abgelesen werden. Dieser ist besonders deutlich bei der Patientengruppe mit einer chronischen myeloischen Leukämie. Hier ist die Überlebenszeit der symptomatisch behandelten Personen, auch nach Abzug fortgeschrittener Erkrankungsfälle, wesentlich (um 2/3) kürzer als die der mit Zytostatika u.ä. Medikamenten behandelten Personen. Geringer

ist der Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den beiden Patientengruppen mit verschiedener Therapie, besonders nach Abzug der fortgeschrittenen Erkrankungsfälle, bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Bei den Erkrankten mit einer akuten Leukämie scheint nur das Alter von Bedeutung für die Schnelligkeit des Verlaufs gewesen zu sein.

f. Geburtsort, Beruf:

Im Hinblick auf die Vermutung, daß kanzerogene Stoffe der Umwelt einen Einfluß auf die Häufigkeit des Auftretens von Leukosen haben, versuchten wir eine Auswertung des Lebensraumes der Verstorbenen, wobei jedoch nur der Geburtsort mit Sicherheit bestimmt werden konnte.
5o % der an akuter Leukämie verstorbenen Patienten war in Berlin geboren, 1o % in einer anderen Großstadt.
Von den an chronischer myeloischer Leukämie verstorbenen Patienten waren 37 % in Berlin und weitere 5 % in einer anderen größeren Stadt geboren, 52 % dagegen in einem kleineren Ort oder Dorf.
Bei den Verstorbenen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie war etwa die Hälfte in Berlin bzw. einer anderen Großstadt geboren (4o % bzw. 9,5 %).
Die Berufsangabe lautete bei den meisten Patienten "Rentner" (5o mal), "Ehefrau" oder "Witwe" (23 mal). Im übrigen handelte es sich um Büroangestellte, 6 mal um kaufmännische Angestellte, Lehrlinge oder Kaufleute, 3 mal um Schlosser bzw. Maschinenschlosser, 3 mal um Monteure bzw. Montagehelfer, 3 mal um Bäckermeister und 2 mal um einen Journalisten bzw.

Schriftsteller.

Aus diesen Feststellungen ergeben sich keine Hinweise auf pathogenetische Besonderheiten.

g. Organmanifestation.

Die 3 Leukämieformen zeigten, entsprechend ihrem unterschiedlichen Charakter, eine verschiedene Beteiligung der einzelnen Organe (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Sitz und Häufigkeit (% der Gesamtfälle) von leukämischen Organinfiltraten bei den drei Leukämiearten.

	Leukämieart		
	akut	chron.myel.	chron.lymph.
Knochenmark	98 %	1oo %	82,2 %
Milz	82 %	95 %	1oo %
Leber	85 %	1oo %	69 %
Lymphknoten	62,5 %	64 %	92,6 %
Digestionsschlauch	4o,6 %	13,8 %	41,2 %
Herz	12,5 %	5 %	4,4 %
Lunge	1,5 %	3,4 %	3 %
Niere	5o %	43 %	5o %
Genitalapparat	5 %	1,7 %	2,8 %
Gehirn	2,5 %	1o,4 %	1,4 %
Skeletsystem	-	1,7 %	-
Muskulatur	2,5 %	3,4 %	1,4 %
Haut	12,5 %	12 %	2,9 %

Die akute Leukämie, die zumeist eine Erkrankung der myelopoetischen Gewebe darstellt (nur bei 3 der akuten Leukämiefälle unseres Untersuchungsmaterials (7,5 %) hatte es sich um eine lymphatische Leukämie gehandelt), sowie die chronische myeloische Leukämie betrafen hauptsächlich das Knochenmark,

die Bildungsstätte der Myelozyten sowie die fetalen Blutbildungsstätten wie Leber und Milz. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie war vorwiegend das lymphopoetische Gewebe beteiligt.

Über die Manifestationen in den einzelnen Organen ist folgendes zu berichten:

Das Knochenmark, das man im allgemeinen auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie an dem leukämischen Geschehen beteiligt glaubt, zeigte, entsprechend der in unserem Material beobachteten Bevorzugung des per se lymphopoetischen Gewebes durch die chronisch lymphatische Leukämie, bei 17,8 % der Verstorbenen unseres Untersuchungsmaterials keine lymphoblastischen Veränderungen.

Die Milz war erwartungsgemäß bei den drei Leukämieformen nicht nur unterschiedlich oft, sondern auch verschieden stark befallen. Bei den an einer chronischen lymphatischen Leukämie Erkrankten war sie in jedem Fall betroffen, bei den an einer chronischen myeloischen Leukämie Verstorbenen wurden jedoch die stärksten Veränderungen gefunden. Bei einem 36 Jahre alten, an dieser Leukämieform verstorbenen Mann, war die Milz 6.3oo g schwer. Auch das durchschnittliche Milzgewicht aller Verstorbenen war bei dieser Leukämieform am höchsten (1.124 g). Bei den Todesfällen an akuter Leukämie war es am niedrigsten (61o g) und bei den an einer chronischen lymphatischen Leukämie Erkrankten lag es mit 689 g nur wenig über dem der akuten Leukämie.

Milzinfarkte zeigten eine Abhängigkeit vom Gewicht und damit von der Kapselspannung. Da bei den an einer chronischen myeloi-

schen Leukämie Erkrankten die Milz am stärksten von Infiltraten durchsetzt war, traten bei dieser Leukämieform am häufigsten Milzinfarkte auf (21 % der Fälle). Das Durchschnittsgewicht der 12 Milzen mit einem Infarkt betrug 1.995 g gegenüber 1.124 g als Durchschnittsgewicht aller Milzen. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie und bei der akuten Leukämie war das Durchschnittsgewicht der Milz etwa um die Hälfte niedriger als bei der chronischen myeloischen Leukämie, bei diesen Todesfällen wurde nur halb so oft Milzinfarkte beobachtet (in 13 bzw. 15,4 %); das Durchschnittsgewicht dieser von Infarkten betroffenen Milzen war andererseits jedoch ebenfalls deutlich höher als das aller Milzen: bei der akuten Leukämie 1.12o g gegenüber 61o g und bei der chronischen lymphatischen Leukämie 814 g gegenüber 689 g.

Kapselveränderungen (Perisplenitis, Sklerose) wurden bei allen drei Leukämietypen etwa gleich häufig (zwischen 1o und 13 %) beobachtet.

Eine Infiltrierung der Leber wurde in unserem Untersuchungsmaterial bei allen an einer chronischen myeloischen Leukämie verstorbenen Personen beobachtet. Bei den Todesfällen an einer chronischen lymphatischen Leukämie war die Leber dagegen relativ wenig an dem leukämischen Geschehen beteiligt. Auch bei der akuten Leukämie zeigte ein Teil der Verstorbenen keine Leberveränderungen (s. Tab. 12, S. 26). Die Infiltrate selbst waren, gemäß den allgemeinen Erwartungen, bei der chronischen myeloischen Leukämie meist diffus verteilt, bei der chronischen lymphatischen Leukämie häufiger inselartig in den teils stark verbreiterten Periportalfeldern angeordnet.

Makroskopisch sichtbare Herde wurden jedoch nur bei 4,4 % der Verstorbenen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie gesehen.

Kapselveränderungen wurden nur bei je einem Todesfall mit akuter und mit chronischer myeloischer Leukämie beobachtet.

Tabelle 13: Leberveränderungen.

Art der Veränderung	akut Leukämie	chron.myel. Leukämie	chron.lymph. Leukämie
Anteil der Todesfälle, die einen Leberbefall aufwiesen	85 %	1oo %	69 %
Durchschnittsgewicht:	2.18o g	2.26o g	2.o15 g
Art der Infiltration (soweit im Sektionsprotokoll angegeben):			
diffus	1o(25,6 %)	9(15,5 %)	8(11,7 %)
periportal	4(1o,3 %)	5(8,6 %)	11(16 %)
diffus und periportal	7(17,9 %)	4(7 %)	3(4,4 %)
makroskop. sichtb. Infiltrate	-	-	3(4,4 %)

Bei einem der Verstorbenen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie unseres Untersuchungsmaterials sahen wir auch eine Infiltrierung der Gallenblase.

Die Lymphknoten waren entsprechend den allgemeinen Erfahrungen und entsprechend der Art der Erkrankung bei den an einer chronischen lymphatischen Leukämie verstorbenen Personen am häufigsten und stärksten verändert. Bei keiner Leukämieart unseres Untersuchungsmaterials wurde, im Gegensatz zu einigen Literaturangaben, ein bevorzugter Befall der peripheren Lymphknoten gesehen (siehe Tabelle 14, s. 3o).

Tabelle 14: Häufigkeit und Stärke des Lymphknotenbefalls. Bevorzugte Region.

	akute Leukämie	chron.myel. Leukämie	chron.lymph. Leukämie
% d. Fälle bei denen ein Lymphknotenbefall bestand:	62,5 %	64 %	92,6 %
Stärke des Befalls	+	++	+++
Bevorzugte Region	gleichmäßig	Oberbauch, peripanktreatisch, periportal	paraaortal, sonst ziemlich gleichmäßig

Nur bei 3 Todesfällen (4 %) an chronischer lymphatischer Leukämie wurden Nekrosen und bei 2 % Todesfällen sklerotische Veränderungen in den Lymphknoten beobachtet.

Die lymphatischen Gewebsformationen der Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes waren besonders bei den an einer akuten Leukämie und den an einer chronischen lymphatischen Leukämie Verstorbenen unseres Untersuchungsmaterials sehr häufig (über 4o % der Fälle) in die Zellproliferation einbezogen. Aus Tabelle 15 ist die Häufigkeit des Befalls und die Bevorzugung der einzelnen Regionen zu ersehen.

Tabelle 15: Beteiligung der lymphatischen Gewebsformationen an dem leukämischen Geschehen.

	akute Leukämie	chron.myel. Leukämie	chron.lymph. Leukämie
Rachen	11 x = 28 %	5 x = 8,6 %	1o x = 14,7 %
Magen	1 x = 2,6 %	-	5 x = 7,4 %
Darm	4 x = 1o %	3 x = 5,2 %	13 x = 19,1 %
Summe	16 x = 4o,6 %	8 x = 13,8 %	28 x = 41,2 %

Am häufigsten waren entsprechend dem häufigeren Auftreten von lymphatischem Gewebe, der Rachen und Darm beteiligt, seltener der Magen.

Weiter zeigte noch die Zunge bei je einem an chronischer myeloischer Leukämie und an chronischer lymphatischer Leukämie Erkrankten leukämische Infiltrationen, der Oesophagus bei einem der Todesfälle an einer chronischen myeloischen Leukämie.

Die Thymusdrüse war bei einem der Todesfälle an akuter Leukämie befallen.

Das Herz wurde relativ oft, besonders bei den Verstorbenen mit einer akuten Leukämie von leukämischen Infiltrationen durchsetzt gefunden (s. Tab. 12, S. 26). Sie zeigten sich hauptsächlich im Myocard, aber auch im Pericard (bei je einem an akuter bzw. an chronischer lymphatischer Leukämie Erkrankten) sowie in der Aorta (bei einem der an chronischer myeloischer Leukämie Verstorbenen).

Eine Infiltrierung der Atmungsorgane wurde nur bei wenigen Todesfällen unseres Untersuchungsmaterials gesehen. Die Lunge war insgesamt bei 5 der 165 Leukämiefällen beteiligt, d.h. in 3 % d.F. Eine lediglich die Pleura betreffende Infiltrierung wurde bei 2,4 % der Fälle unseres Materials beobachtet (2 mal bei der akuten Leukämie, je einmal bei den chronischen Formen). Bronchien und Trachea waren bei je einem Verstorbenen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie befallen.

Auffallend war die starke Beteiligung der Nieren an dem leukämischen Geschehen. Wir fanden insgesamt 79 mal, in 48 %,

also ungefähr der Hälfte der Todesfälle, Infiltrate.
Die ableitenden Harnwege waren selten betroffen (1 Blasen-infiltrat bei einem Todesfall mit einer chronischen myeloischen Leukämie). Mit der Erkrankung (d.h. der erhöhten Blutzellzahl und der vermehrten Zellmauserung) in Zusammenhang stehende Veränderungen der ableitenden Harnwege wie Nephrolithiasis, Harnsäureinfarkte oder Kalkinfarkte wurde besonders bei den Verstorbenen mit einer chronischen myeloischen Leukämie beobachtet (s. Tab. 16).

Tabelle 16: sekundäre Veränderungen an der Niere und den ableitenden Harnwegen.

Veränderungen	akute Leukämie	chron.myel. Leukämie	chron.lymph. Leukämie
Konkremente	2 x = 5 %	1o x = 17 %	1 x = 1,4 %
Harnsäureinfarkte	-	-	3 x = 3,7 %
Kalkinfarkte	-	-	1 x = 1,4 %
Summe	2 x = 5 %	1o x = 17 %	5 x = 7,4 %

Die Nebennieren wiesen bei 2 Todesfällen an chronischer myeloischer Leukämie unseres Untersuchungsmaterials myeloische Wucherungen auf.
Die Organe des Genitalapparates waren, gemessen an den Angaben in der Literatur (Watson u. Mitarb. 1949), in unserem Untersuchungsmaterial relativ oft befallen (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Häufigkeit des Befalls der Gonaden.

Region	akute Leukämien	chron.myel. Leukämien	chron.lymph. Leukämien
Hoden	2 x = 5 %	1 x = 1,7 %	1 x = 1,4 %
Ovar	-	-	1 x = 1,4 %

Das Gehirn zeigte außer bei den Verstorbenen mit einer chronischen myeloischen Leukämie nur sehr selten Infiltrate (s. Tab. 12, S. 26).

Zu einer echten Skeletmanifestierung war es nur bei einem Todesfall an chronischer myeloischer Leukämie gekommen (subperiostal am Schädeldach und an einem Wirbelkörper).

Osteoporotische Veränderungen des Skeletsystems wurden am häufigsten bei den Verstorbenen mit einer akuten Leukämie und am seltensten bei den Todesfällen an chronischer lymphatischer Leukämie gesehen. Bei der akuten Leukämie betrug der Prozentsatz 23, bei der chronischen myeloischen Leukämie 19 und bei der chronischen lymphatischen Leukämie wiesen 13% der Verstorbenen eine Osteoporose auf.

Eine Infiltrierung der Muskulatur wurde von uns bei 2 an einer chronischen myeloischen Leukämie erkrankten Personen und bei je einem Todesfall an akuter und chronischer lymphatischer Leukämie gesehen.

Hautinfiltrate wurden in unserem Untersuchungsmaterial im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur (Gross u.a. 1958, Heilmeyer und Begemann 1961) bei den an einer akuten und den an einer chronischen myeloischen Leukämie Erkrankten relativ häufig, bei den Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie jedoch selten beobachtet (s. Tab. 12, S.26).

h. Folgezustände.

Folgezustände, die auf einer Verdrängung des gesunden Knochenmarkgewebes durch die leukämische Zellproliferation

beruhen, traten in verschiedenen Formen auf. Hämorrhagische Diathese und Anämie waren bei den an einer akuten Leukämie verstorbenen Personen am stärksten ausgeprägt, während besonders bei den chronischen Leukämien häufiger Zeichen einer allgemeinen Markerschöpfung eingetreten waren.
Tabelle 18 gibt Auskunft über die Häufigkeit des Auftretens einer hämorrhagischen Diathese sowie über die Blutungsorte.

Tabelle 18: Anzahl der Todesfälle mit hämorrhagischer Diathese, Häufigkeit der verschiedenen Blutungsorte.

	akute Leukämie	chron.myel. Leukämie	chron.lymph. Leukämie
Anzahl d. Fälle mit einer hämorrh. Diathese	33	28	26
% der Gesamtfälle	85 %	48 %	39 %
Hautblutung in % der Fälle	62 %	22 %	22 %
Herzwandblut. in % d.Ges.-f.	41 %	12 %	11,8 %
Gehirn, Gehirnhautblutung in % der Gesamtfälle	31 %	21 %	11,8 %
Lymphknoten in % d. Fälle	5,1 %	5,2 %	2o,6 %

Eine hämorrhagische Diathese war also am häufigsten bei der akuten Leukämie und zwar in 85 % der Todesfälle aufgetreten. Etwa halb so oft wurde sie bei der chronischen myeloiden Leukämie gefunden und am seltensten bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Bei allen Leukämiearten war die Haut am häufigsten betroffen. Bei der akuten Leukämie und bei der chronischen myeloischen Leukämie kam es nur bei wenigen Versorbenen zu Blutungen in die Lymphknoten, bei der chronischen lymphatischen Leukämie jedoch bei 2o,6 % der Fälle, d.h. fast so häufig

wie zu Blutungen in das mechanisch am stärksten beanspruchte Organ, die Haut.

Eine Anämie hatte sich bei allen drei Leukämiearten unseres Untersuchungsmaterials mehr oder weniger stark ausgeprägt. Bei der akuten Leukämie wurde 21 mal (54 %) eine Anämie beobachtet, bei der chronischen myeloischen Leukämie relativ genau so häufig, nämlich 31 mal (53,5 %), bei den Todesfällen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie etwas seltener, nämlich 28 mal (41,o %).

Allgemeiner Körperzustand. Die leukämischen metaplastischen Gewebswucherungen mit all ihren Folgen beeinträchtigten die allgemeine Körperverfassung. Anfangs äußert sich dies in uncharakteristischen Beschwerden, wie besonders Schwächegefühl (bei 2o % der an akuter Leukämie erkrankten Patienten, s. Tab. 1o, S. 23), später in deutlichem Krankheitsgefühl (dieses führt meist zum Aufsuchen eines Arztes und zur Leukämiediagnose) und final dann in einem Verbrauch der Körpersubstanz (der sich in Abmagerung äußert) zugunsten des exzessiven Wachstums der metaplastischen weißen Blutkörperchen bzw. deren Muttergewebe. Bei den an einer akuten Leukämie Verstorbenen war diese Beeinträchtigung bei 53,5 % äußerlich als Kachexie sichtbar. Von den Verstorbenen mit einer chronischen myeloischen Leukämie waren sogar 8o % marantisch und bei der chronischen lymphatischen Leukämie zeigten fast alle Verstorbenen (92 %) stärkere Abmagerung bis zu hochgradiger Kachexie (1o %).

i. Komplikationen.

Unter Komplikationen verstehen wir durch das leukämische Grundleiden in ihrer Entstehung begünstigte Krankheitserscheinungen, die die Prognose der Erkrankung verschlechtern. Die einzelnen Leukämiearten, wie auch die einzelnen Erkrankten, zeigten eine wechselnde Neigung zu den verschiedenen Komplikationsmöglichkeiten. Im großen und ganzen läßt sich jedoch eine Häufigkeitsübersicht über das Auftreten der verschiedenen Komplikationen geben und damit für die Klinik einen Hinweis, durch welche vorbeugenden, bzw. frühzeitig behandelnden Maßnahmen eine Besserung im Verlauf der Leukämien angestrebt werden kann (s. Tabelle 19, S. 37).

Tabelle 19: Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen bei den drei Leukämietypen. (Hämorrhagische Diathese wurde bei den Folgezuständen abgehandelt.)

Art der Komplikation	akute Leukämie Anzahl	%d.Fälle	chron.myel. Leukämie Anzahl	%d.F.	chron.lymph. Leukämie Anzahl	%d.F.
Infektiöse Prozesse	13	33	17	29	44	65
Zentralnervensystem			1			
Meningitis			1			
Ohren,Hals- Nasen-Rachenraum	1		2			
Otitis media	1		1			
Soor(Rachen u.Oesophag.)					1	
Tonsillarabszess					1	
Parotitis			1			
Kehlkopfgeschwür					1	
Atemwege	4	1o	6	1o	22	35
Pneumonie			2		13	19
Tracheobronchitis	4		4		9	16
Haut	2	5	4	7	4	6
Decubitalulcera	2		3		2	
Hautulcerationen			1		1	
kleiner Abszess					1	
Harntrakt	4	1o	4	7	15	22
Cysto-Ureteropyelitis	4		4		12	
Ausscheidungsabszesse der Niere					3	
Intestinaltrakt	2	5				
Colitis	1					
Phlegmon.Appendic.	1					
Nichtentzündliche Veränderungen in den Harnwegen und der Niere	3	7,7	12	19	8	11,7
Konkrem. in den ableitenden Harnwegen	3		1o	17	2	3,6
Harnsäureinfarkte					2	
Kalkinfarkte der Nierenpapille			1		1	
Kalknephrose					2	
Niereninfarkt			1		1	
Sonstiges	1	2,5	6	1o	3	5,4
Anasarka			4		1	
Pleuraerguss					1	
Magen-Duodenalulcus			1		1	
multiple Infarkte			1			
therapeut.Cushingoid	1					
Summe	17	43,5	34	58,5	55	81

Komplizierende Erkrankungen traten also weitaus am häufigsten bei den Kranken mit chronischer lymphatischer Leukämie auf. Am seltensten wurden sie bei den Todesfällen an akuter Leukämie verzeichnet. Diese Tatsache ist durch die verschieden lange Verlaufsdauer der beiden Leukämieformen am besten verständlich.

Bei allen drei Leukämieformen waren die entzündlichen Prozesse unter den Komplikationen zahlenmäßig am häufigsten vertreten und hiervon wieder infektiöse Prozesse in den Atemwegen und im Harntrakt, während Schleimhautulcera erstaunlich selten beobachtet wurden. Mit diesem letzten Befund stimmt überein, daß Glogner (1964) eine signifikante Abnahme der Schleimhautulcera verzeichnete.

In einem recht hohen Prozentsatz der Todesfälle an chronischer myeloischer Leukämie wurden noch, wie schon auf S. 32 berichtet, Konkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen beobachtet.

k. Zweitkrankheiten.

Bei den neben der leukämischen Erkrankung beobachteten Zweitkrankheit stehen folgende drei Fragen im Vordergrund des Interesses, nämlich inwieweit diese Erkrankung tatsächlich von der Leukose unabhängig bestand, bzw. ob sie eventuell durch das leukämische Geschehen induziert wurde, oder ob bestimmte Erkrankungen eine Disposition für das Entstehen einer Leukose bieten.

In Tabelle 2o, S. 39 und 4o geben wir eine Zusammenstellung der von uns verzeichneten Zweitkrankheiten.

Tabelle 2o: Häufigkeit des Auftretens von Zweitkrankheiten bei den drei Leukämieformen unseres Materials.

Art der Erkrankung	akute Leukämie Anzahl	% d.Fälle	chron.myel. Anzahl	% d.F.	chron.lymph. Anzahl	%d.F.
Leber, Gallenblase	14	35	16	27,2	32	47,2
Cholelithiasis u.a.Gallenblasenveränderungen	9	22,5	12	2o,3	19	28
Ikterus oder Subikterus	3	7,5	3	5,2	2	3
Lebercirrhose	2	5	1	1,7	9	13
toxische Leberverfettung					1	1,5
Atrophie und Verkalkung eines Leberlappens					1	1,5
Herz, Kreislauf	2	5	4	6,8	14	2o,3
Arteriosklerose			1		2	
Hochdruck (alle Arten)	1		2	3,4	3	4,4
Coronarsklerose					1	
Infarktschwielen	1				1	
Endocarditis					5	7,4
Cerebralsklerose					1	
Encephalomalacia arteriosclerotica					1	
Thrombosierende Endangitis			1			
Mißbildungen	3	7,5	11	19	1o	14,7
Nebenmilz	2	5	4	6,8	3	3
offenes Foramen ovale			2	3,4	1	
Mißb.d.Atrioventrikularklappen			1			
Mißb.d.Pulmonalklappe					1	
Langniere mit dopp.Nierenbecken und Ureter			1			
Nierencysten					5	7,4
Ovarialcyste	1		1			
Hämangiom (im Lwk)			1			
Divertikulose d.Sigma bzw.Colon			1		1	
Bösartige Mißbildungen					1	1,4
Teratom des Ovars					1	
Gutartige Neubildungen	4	1o,2	5	8,6	9	13,2
Uterusmyome	1		2		1	
Leiomyom des Magens	1					
Fibrolipom des Oesophagus	1					
Lipom			1			
Nierenfibrome					1	
Fibroadenome der Prostata					1	
Fibrom im Ovar					1	
Cystoma ovarii					1	
Uteruspolyp					1	
Polyp im Dickdarm			1		1	
Meningeom					1	
Prostatahypertrophie	1		1		1	
Bösartige Neubildungen	2	5	4	7		
Lungencarcinoid	1					
Bronchialcarcinom	1					
Mammacarcinom			1			
Magencarcinom			1			
Coecumcarcinom			2			
Tuberkulöse Prozesse	1	2,5	5	8,6	2	3
Lungenemphysem					1	
Bronchieektasen					1	
chron. Gelenkrheuma			1			
Inguinalhernie	1		1			
Hernia labialis					1	

	akute Leuk. Anzahl	% d.F.	chron.myel. Anzahl	% d.F.	chron.lymph. Anzahl	% d.F.
chron. Osteomyelitis					2	
kleiner Milzabszess					1	
Abszess in d. Prostata					1	
Pericholangitis					1	
Nephrosklerose					2	
Hydronephrose					2	
Diabetes mellitus					2	
Aszites					2	
Karies des 4. u. 5 LWK					1	
Parasiten im Peritoneum	1					
Hirsutismus	1					
Leukoplakia vaginalis					2	
Autoagglutinine ab 37° C					1	
zahlreiche Operationen					1	
Senium					1	

Eine Disponierung für eine Zweitkrankheit bzw. eine Verursachung einer anderen Erkrankung durch das leukämische Geschehen wurde in unserem Untersuchungsmaterial beobachtet. Bei den Todesfällen an chronischer lymphatischer Leukämie wurde als Folge der lymphatischen Infiltrate in der Leber, eine gegenüber den anderen Leukämieformen höhere Rate von Lebercirrhosen festgestellt (13,2 %).

Auffallend war auch der hohe Prozentsatz tuberkulöser Prozesse bei den Todesfällen an chronischer myeloischer Leukämie, bei denen er 8,6 % ausmachte, während er bei den Todesfällen an akuter und chronischer lymphatischer Leukämie unseres Untersuchungsmaterials nicht allzu häufig beobachtet wurde (2,5 bzw. 3 %).

Ob dagegen eine Wegbereitung einer leukämischen Erkrankung durch ein anderes Krankheitsgeschehen bei einem der Todesfälle an Leukose unseres Untersuchungsmaterials vorlag, ist insofern schlecht zu beurteilen, als die Theorie, die annimmt,

daß die Leukose durch eine chronische Knochenmarksreizung oder eine Knochenmarksüberbeanspruchung ausgelöst werden kann, nicht bewiesen ist. Außerdem kommen die Erkrankungen, die eventuell die Leukämie auslösten meist mit deren Beginn zum Erliegen. Bei 4 der an einer chronischen myeloischen Leukämie verstorbenen Personen wird von der Klinik angegeben, daß vor Beginn der Leukose über 1 bis 11 Jahre eine andere Erkrankung der Hämopoese bestanden habe; und zwar wurde über 1 Jahr ein Plasmozytom sowie eine Granulozytopenie, über 2 Jahre eine Polyzythämia vera und über 11 Jahre eine Perniciöse Anämie beobachtet.

Im übrigen wurde in unserem Untersuchungsmaterial keine gegenüber dem übrigen Sektionsgut auffällige Häufung einer bestimmten Erkrankung beobachtet. Bösartige Neubildungen waren als zusätzliche Erkrankungen zu den Leukämien sogar relativ selten. Bei keinem der Todesfälle an chronischer lymphatischer Leukämie war ein Karzinom aufgetreten. Bei den an einer chronischen myeloischen Leukämie Verstorbenen wurde bei 7 % ein Karzinom beobachtet und bei den Todesfällen an akuter Leukämie bei 5 %. Im allgemeinen Sektionsgut wurden Karzinome jedoch in den untersuchten Jahrgängen bei mehr als 2o % der Verstorbenen verzeichnet (1951 bei 32,2 % und 1961 bei 23,2 %).

1. Syntropie mit anderen Erkrankungen des hämopoetischen Systems.

Eine eindeutige Syntropie von Erkrankungen des hämopoetischen Systems wurde in unserem Untersuchungsmaterial nicht beob-

achtet, mehrmals jedoch ein succedanes Zusammentreffen. Bei einem an einer chronischen lymphatischen Leukämie Erkrankten hatte sich aus der ursprünglich bestehenden Leukose eine Lymphogranulomatose entwickelt und bei 4 der an einer chronischen myeloischen Leukämie Erkrankten (7 %) hatte, wie weiter oben berichtet, vor dem Auftreten der leukämischen Erkrankung über 1 bis 11 Jahre eine andere Erkrankung der Hämopoese bestanden (1 Jahr ein Plasmozytom, 1 Jahr eine Granulozytopenie, 2 Jahre eine Polyzythämia vera und 11 Jahre eine Perniciöse Anämie). Bei 2 Verstorbenen mit einer chronischen myeloischen Leukämie (3,4 % dieser Erkrankungsfälle) und bei einem Todesfall mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (1,4 %) hatte sich final eine Osteomyelosklerose entwickelt. Bei zwei chronischen Lymphadenosefällen war kurz vor Eintritt des Todes eine Panmyelophthise aufgetreten, allerdings war vorher bei einem der Verstorbenen eine halbjährige Therapie mit Thio-Tepa, bei dem anderen über 8 Jahre eine Behandlung mit ^{32}P durchgeführt worden.

m. Todesursachen.

Nach den internationalen Regeln für die Aufstellung von Todesursachenstatistiken gilt von mehreren zusammenwirkenden Krankheitsprozessen das Grundleiden als Todesursache, bei voneinander unabhängigen Krankheiten das rascher zum Tode führende Leiden. Bei unseren Untersuchungen interessierte jedoch im Hinblick auf eine lebensverlängernde Behandlung, das bei der Grundkrankheit Leukose unmittelbar zum Tode führende Ereignis.

Daher notierten wir als Todesursache bei den von uns registrierten Leukämiefällen die in Tab. 21 verzeichneten Krankheitsvorgänge.

Tabelle 21: Todesursachen.

	akute Leuk. Anzahl	% d.Fälle	chron.myel. Anzahl	% d.F.	chron.lymph Anzahl	%
Infektiöse Prozesse	25	63,9	35	6o,3	48	7o,6
Atmungsorgane	21		26		36	
Pneumonie, Bronchopneum.	17		15		26	
Bronchitis	1		5		6	
Lungengangrän	1				1	
Lungentbc.	1		4		1	
Pleuritis, Pleuraempyem	1		2			
Tonsillarabszess					1	
Soor im Rachen und Oesophagus					1	
Harntrakt	2		5		2	
Herdnephritis			1			
Pyelonephritis	2		4		2	
Intestinaltrakt			1		2	
Gastroenterocolitis					1	
Peritonitis			1		1	
Endocarditis	1				2	
Decubitalulcera			2		1	
Sepsis bzw. Landouzysepsis	1		1		3	
Erschöpfungszustände	1		8	13,8	7	1o,2
Anämie			4		5	
Kachexie, Erschöpfung	1		4		2	
Blutungen	11	28	5	8,6	5	7
multiple Blutungen	6		1		4	
Hämothorax					1	
Ulcusblutung			3			
Hirnblutung	4	1o,2	1			
Verblutung nach außen	1					
Urämie	2	5,2	5	8,6	2	4,4
auf Grund von Niereninfiltr.	2		1		1	
Nephrolithiasis			4			
Nephrose					1	
Hirnödem (leukäm. Infiltrate)					1	1,4
Encephalomalacie					1	1,4
Coronartod					2	2,8
Herzversagen bei Klappenfehler			1			
Lebercirrhose			1		4	5,6
Bronchialcarcinom			1			
Magencarcinom			1			
Querschnittssyndrom bei Wirbelinfiltrat			1			
Summe	39		58		68	

Fast alle Patienten mit einer Leukämie verstarben an einer Folgeerscheinung dieser Erkrankung.
Die Haupttodesursache bildeten die infektiösen Prozesse, besonders des Respirations-, aber auch des Harntraktes. Bei 63,9% der an akuter Leukämie, bei 60,3% der an chronischer myeloischer Leukämie und bei 70,6% der an chronischer lymphatischer Leukämie Verstorbenen hatten Entzündungen zum Tode geführt.
Nächst häufig wurden besonders bei der akuten Leukämie (in 28% der Fälle) tödliche Blutungen beobachtet.
Bei den beiden chronischen Leukämieformen trat der Tod noch relativ oft (in 13,8% bzw. 10,2% der Fälle) als Folge einer allgemeinen Anämie und Erschöpfung ein.
Nur bei 3,6% der Verstorbenen führte die Leukämie unmittelbar zum Tode. Einer der an einer akuten Leukämie Erkrankten verstarb an einem Querschnittssyndrom durch eine tumorartige, großknotige subperiostale leukämische Infiltration eines Wirbels, zwei weitere starben durch Nierenversagen auf Grund einer diffusen leukämischen Infiltration der Nieren. Urämie als Folge der Durchsetzung der Nieren mit leukämischen Infiltraten führte auch bei je einem Kranken mit chronischer myeloischer bzw. chronischer lymphatischer Leukämie zum Tode.
Bei einem Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie trat der Tod durch Hirnödem infolge leukämischer Hirninfiltrate ein. An einer von dem leukämischen Geschehen unabhängigen Erkrankung waren ebenfalls nur wenige Patienten verstorben (5 von 165 = 3%). In einem Krankheitsfall von

akuter Leukämie trat der Tod infolge Herzversagens bei eine Herzklappenfehler ein. Bei 2 Kranken mit einer chronischen lymphatischen Leukämie war der Tod durch eine Encephalomalacie auf dem Boden einer Arteriosklerose und bei zwei weiteren durch ein Bronchial- bzw. Magencarcinom verursacht worden.

C. Besprechung.

Die von uns gewonnenen Ergebnisse wichen teilweise von den Untersuchungsbefunden anderer Autoren ab. Sind diese Abweichungen nun im Sinne einer Pathomorphose zu deuten, oder handelt es sich um Varianten der Erkrankung, oder ist die Differenz vielleicht sogar auf eine verschiedenartige Zusammensetzung des Untersuchungsgutes zurückzuführen.

Häufigkeit.

Bei der allein in unserem Untersuchungsmaterial beobachteten Abnahme der Häufigkeit der Leukämiefälle sowie der Todesfälle an den anderen Erkrankungen des hämopoetischen Systems handelt es sich sicher um einen Sonderfall, der auf besonderen Gegebenheiten in unserem Untersuchungsmaterial beruht. Eventuell ist er auf eine Änderung zurückzuführen. Am wahrscheinlichsten ist jedoch die Annahme, daß die relative Anzahl von Sektionen in den letzten Jahren zugenommen hat. Es wäre denkbar, daß, solange nur eine beschränkte Anzahl von Sektionen pro

Jahr durchgeführt wurde, diese nach bestimmten Gesichtspunkten ausgewählt waren. Da Erkrankungen des hämopoetischen Systems nur ungenügend erforscht sind, ist die bevorzugte Sektion einschlägiger Todesfälle bei der früher durchgeführten willkürlichen Einschränkung der Obduktionen erklärlich.

Ursache der Häufigkeitszunahme, Änderung der Umweltbedingungen.

Der aus den Statistischen Jahrbüchern für West-Berlin zu ersehende Häufigkeitszuwachs entspricht dem allgemein beobachteten Anwachsen der Erkrankungsfälle an Leukosen. (Nach Doerr 1956 gibt Limbeck in einer Statistik von 1896 die Häufigkeit der Leukämien im klinischen Krankengut mit o,o4 % an, Heilmeyer 1956 dagegen mit o,5 - 2 % und Glogner (1964) sah in der Zeit von 194o - 195o einen prozentualen Anteil am Sektionsgut von 1,37 %, der im darauffolgenden Jahrzehnt auf 1,76 % anstieg.) Als Erklärung für diese allgemein beobachtete Häufigkeitszunahme werden in der Literatur verschiedene Gründe angegeben (Gross u.a. 1958, Stewart und Hewitt 1959, Gunz 196o, Moeschlin 196o, Ebbing 1962) wie: höhere Lebenserwartung, bessere Diagnostik, Änderung der Umweltbedingungen (Zunahme der kanzerogenen Stoffe).

Aus den statistischen Jahrbüchern der Stadt Berlin ist für den Zeitraum von 1951 bis 1961 eine Abnahme aller Sterbefälle in den jüngeren Jahrgängen bis einschließlich des 6. Dezenniums zu ersehen. Erst in den Altersstufen über 7o Jahren erfolgte während dieser Jahre ein starkes Anwachsen. Hingegen ist die Anzahl der Todesfälle an Leukämie

gegenüber früheren Jahren bereits im 6. Dezennium deutlich vermehrt und erreicht hier ihren Gipfel (s. Tab. 22). Hieraus ergibt sich zwar eine gewisse Altersdisposition; diese kann aber nicht allein für die vermehrte Zunahme verantwortlich gemacht werden.

Tabelle 22: Sterbefälle in West-Berlin nach Altersstufen für 1954 und 1961 (nach "Berliner Statist. Jahrbüchern")

Alters-stufen	Sterbefälle 1954 Anzahl	%d.S.	196o Anzahl	%d.S.	Leukämiefälle 1954 Anzahl	%d.S.	196o Anzahl	%d.S.
o- 9	1.127	4	886	2,4	11	5,5	14	3,8
1o-39	94o	3	958	2,6	28	14	3o	8
4o-59	5.514	18	5.5o5	15,3	59	28,6	83	22,4
6o-69	7.342	24	8.2o1	22,7	51	25,6	111	3o
7o-79	15.542	51	12.238	34	39	19,6	95	26
8o-89			8.321	23	11	5,5	36	9,8
Summe	3o.465		36.1o9		199		369	

Von einer Änderung hinsichtlich der Genauigkeit der Diagnosestellung während der Jahre 1951-1961 kann dagegen in West-Berlin nicht die Rede sein. Zwar hatte man im Statistischen Amt bis 1957 versucht, die Angaben "Senilität" sowie andere ungenaue Todesursachen-Angaben zu reduzieren, dieses Vorhaben jedoch aufgegeben, als man zu der Feststellung gelangte, daß daraus eine weitere wissenschaftliche Ungenauigkeit resultieren würde. Dagegen ist die Änderung gewisser Umweltbedingungen in diesem Zusammenhang jedoch bedeutsam: während 1951 in Berlin auf 4o Einwohner 1 Kraftwagen geteilt wurde, entfiel 1957 auf 16,8 Einwohner und 196o sogar nur auf 11,5 Einwohner 1 Kraftwagen. Die Zahl der Autos hatte sich also bis 1957 verdoppelt und bis 196o fast verdreifacht. Damit ist natürlich auch die Luftver-

schmutzung und insbesondere der Gehalt der Luft an "kanzerogenen Stoffen" stärker geworden. Das Eisenbahngelände in % der Gesamtfläche ist dagegen in West-Berlin nur unwesentlich von 2,6 % 1952 auf 2,7 % 1960 gewachsen. Ebenso ist die Fläche der Straßen, Plätze und öffentlichen Wege in % der Gesamtfläche der Stadt annähernd gleich geblieben: 1952 = 10,7 %, 1960 = 10,9 %.
Die Anzahl der Industriebetriebe stieg von 1952 bis 1958 um 409 Betriebe (15,4 % der Ausgangszahl) von 2.646 auf 3.055 Betriebe, sie war 1960, auf Grund der politischen Entwicklung, wieder auf 2.979 Industriebetriebe gesunken. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß ein Teil der vermehrt beobachteten Leukosen zum Ausbruch kommen konnte, weil die Bevölkerung länger lebt und so die Möglichkeit an einer Leukose zu erkranken größer ist. Andererseits trat durch die zunehmende Motorisierung und Industrialisierung in West-Berlin eine starke Zunahme der Luftverschmutzung und der kanzerogenen Stoffe in der Umwelt auf. Nach Gunz (1960) stehen als Karzinogene u.a. Straßen- und Industriestaub, Lösungsmittel, Reinigungsmittel, Öle u.a. zur Diskussion. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Auslösung einer Leukämie und der Einwirkung kanzerogener Faktoren wurde bisher allerdings nur bei wenigen gefunden, so z.B. bei Benzol (Hunter 1939, Bernard und Braier 1951, Gunz 1960), den Röntgenstrahlen (Court Brown und Abbat 1955, Abbat und Lea 1956, Gunz 1960) sowie den

radioaktive Strahlen z.B. nach den Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki (Folley u.a. 1952, Lange u.a. 1954, Gunz 1960). Neuerdings werden auch intermediäre Stoffwechselprodukte wie Indol, Indikan und 3-Hydroxy-Anthranilsäure als Ursache der Leukämien diskutiert (Georgii 1963). Auch Gross (1960), der eine Zunahme von Erkrankungen an Krebs verneint, bestätigt das Anwachsen der Zahl der Leukämietodesfälle und bringt es mit einer zunehmenden Verseuchung der Atmosphäre mit Kanzerogenen in Zusammenhang.

Häufigkeit der verschiedenen Leukoseformen.

Die chronisch verlaufenden Leukosen wurden unter den Erkrankungen der blutbildenden Gewebe sicher nur deshalb von uns am häufigsten beobachtet, weil wir in einer Großstadt mit überalterter Bevölkerung das Krankengut eines allgemeinen Krankenhauses auswerteten. Da es in Berlin auch zahlreiche Kinderkliniken gibt, war der Prozentsatz der alten Leute in unserem Untersuchungsmaterial unverhältnismäßig hoch (s.a. Abbildung 2, S. 19b). Es ist somit einleuchtend, daß die Leukoseformen, die besonders bei alten Leuten auftreten von uns am häufigsten beobachtet wurden.

Von Gross und seinen Mitarbeitern (1958), die die akute Leukämie am häufigsten unter den Leukosen fanden, wurde dagegen das Krankengut der Tübinger und Marburger Universitätsklinik und Universitätskinderklinik untersucht und Gunz (1960), der ebenfalls die akute Leukämie als die häufigste Leukämieform bezeichnet, entnahm seine Zahlen großen Statistiken der Weltliteratur.

Altersverteilung.

Daß ein Wandel in der Bevorzugung bestimmter Altersstufen durch die Leukosen stattgefunden habe, kann aus unserem wenig umfangreichen Untersuchungsmaterial direkt nicht geschlossen werden.

Jedoch scheint bei einem Vergleich unserer Ergebnisse mit Angaben über die Altersverteilung von Autoren die frühere Zeiträume untersuchten, für die chronischen Leukämieformen eine Verschiebung zum höheren Alter hin eingetreten zu sein. Während Marino vor 1948 Todesfälle an chronischer myeloischer Leukämie am häufigsten in der Altersstufe zwischen 3o und 5o Jahren (56 %) und Gross u. Mitarb. (1958) in der Zeit von 192o bis 1955 in den mittleren Lebensjahren und Glogner (1964) in der Zeit von 194o bis 196o zwischen dem 51. und 6o. Lebensjahr fanden, beobachteten wir 4/5 der Todesfälle an chronischer myeloischer Leukämie in den Altersstufen zwischen 4o - 74 Jahren; 2/3 fielen in die Altersstufe 55 bis 74 Jahre. Ähnliche Differenzen zwischen den Angaben in der Literatur und unseren Befunden bezüglich der hauptsächlich betroffenen Altersgruppen fanden wir auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Von Marino (1948) wird angegeben, daß die Todesfälle an chronischer lymphatischer Leukämie am häufigsten zwischen 4o und 7o Jahren beobachtet wurden, und Gross und Mitarbeiter (1958)berichten von dieser Leukämieform, daß sie vorzugsweise im 5. und 6. Dezennium aufträte. Glogner (1964) sah einen Gipfel zwischen dem 61. und 7o. Lebensjahr. Unsere Untersuchung zeigte jedoch einen deutlichen und steilen Gipfel

in der Altersstufe zwischen 7o und 74 Jahren.

Auf Grund dieser unserer Ergebnisse halten wir die Angabe für zutreffend, die Gross u.a. (1958) bei Cooke fanden und die besagt, daß sich das Erkrankungsmaximum der chronischen myeloischen Leukämie um rund 15 Jahre, das der chronischen lymphatischen Leukämie um rund 1o Jahre gegen das höhere Alter hin verschoben habe.

Auch Gunz (196o) stellte an Hand seines umfangreichen Literaturstudiums fest, daß in der Altersverteilung in den letzten 45 Jahren bemerkenswerte Veränderungen aufgetreten seien. Das Maximum der Erkrankungsfälle habe auch schon früher in den höheren Altersgruppen gelegen, der Gipfel sei jedoch im Laufe der Zeit immer deutlicher geworden.

Geschlechtsverteilung.

In der Literatur wird, mehr oder weniger deutlich bei allen Leukämieformen (vgl. Tabelle 23), der häufigere Befall des männlichen Geschlechtes angegeben. Wir fanden jedoch unter den Todesfällen an akuter Leukämie mehr weibliche Personen (s. Tab. 23).

Tabelle 23: Prozentualer Anteil der Geschlechter an den Leukämiefällen nach den Zahlen unseres Materials, sowie nach den Angaben von Gross u.a. (1958) und Marino (1948).

	Unser Material		Gross u.a.		Marino	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
akute Leukämie	38,5 %	61,5 %	53 %	47 %	58,6 %	41,4 %
chron.myel.Leuk.	56,8 %	43,2 %	52 %	48 %	73,9 %	26,1 %
chron.lymph.L.	66,1 %	33,9 %	72 %	28 %		
alle 3 Formen	57,3 %	42,7 %	53 %	47 %	69,4 %	3o,6 %

Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei den Todesfällen an akuter Leukämie, und zwar mit 61,5 % in unserem Untersuchungsmaterial ist somit einzigartig. Wollte man diesen Befund mit dem in West-Berlin herrschenden Frauenüberschuß erklären, so dürfte bei den chronischen Formen keine so deutliche (mit den Literaturangaben übereinstimmende) Bevorzugung des männlichen Geschlechts vorliegen. Weitere Beobachtungen müssen zeigen, ob es sich um eine regionale Besonderheit oder nur um eine zufällige Streuung handelt.
In der Literatur wurden bemerkanswerte Veränderungen in der Geschlechtsverteilung in den letzten 45 Jahren nicht festgestellt, wie Gunz (1960) berichtet.
Als Erklärung für den geringeren Anteil der Frauen werden, wie Groß und Mitarb. (1958) berichten, von Wiseman, Doan und Erf sowie von Dausset und Schwarzmann endokrine Einflüsse, besonders der regulative Einfluss der Nebennierenrinde angenommen. Southam und Mitarb. nehmen eine genetisch verankerte Ursache für die Geschlechtsdifferenz an.

Verlaufsdauer.

Die von uns gefundene Krankheitsdauer der Leukämien zeigte bei den chronischen Formen nicht unerhebliche Unterschiede zu den Angaben anderer Autoren (s. Tabelle 24, S. 53 und Tabelle 8, S. 21).

Tabelle 24: Verlaufsdauer der Leukosen nach den Angaben von Heilmeyer und Begemann (1961) und Schäfer (1962).

		akute Leukämie	chron.myel. Leukämie	chron.lymph. Leukämie
Heilmeyer u. Begemann	durchschnittl.Verlaufsd.	Wochen bis Monate	3-4 Jahre	4-5 Jahre
	längste Verlaufsdauer	1-2 Jahre	1o-15 "	2o-3o "
Schäfer	durchschnittl.Verlaufsd.	3-4 Monate		
	längste Verlaufsdauer	selten über 1 Jahr		

Besonders bei der chronischen myeloischen Leukämie fanden wir wesentlich kürzere Verlaufszeiten (13 Monate gegenüber 3-4 Jahre), aber auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie waren die von uns errechneten Zeiten nur etwa halb so lang wie die von Heilmeyer und Begemann (1961) angegebenen (2 Jahre gegenüber 4 bis 5 Jahre). Bei der akuten Leukämie entsprachen unsere Werte etwa den in der Literatur angegebenen.

Bei der Berechnung der Verlaufsdauer spielt jedoch auch der Zeitpunkt der Diagnosestellung im Ablauf der Erkrankung eine wesentliche Rolle. Wird die Diagnose früh gestellt, so kann die Erkrankung über eine längere Zeit beobachtet und die Lebenszeit eventuell durch eine entsprechende Therapie verlängert werden. Sucht der Patient erst längere Zeit nach Beginn seiner Beschwerden einen Arzt auf, so wird die Diagnose erst spät im Ablauf der Erkrankung gestellt und die Verlaufsdauer erscheint kürzer. Bei den von uns berücksichtigten Patienten hatten etwa 2o % der Erkrankten, wegen ihrer zunächst uncharakteristischen Beschwerden längere Zeit (4 - 32 Monate) keinen Arzt aufgesucht (vgl. auch Tab. 1o, S. 23). So wurde die Diagnose besonders bei

der chronischen myeloischen Leukämie um einen beträchtlichen Zeitraum (durchschnittlich 2 1/4 Jahr) hinausgezögert. Rechnen wir diese Zeit mit uncharakteristischen Beschwerden zu der Zeit von der Diagnosestellung bis zum Eintritt des Todes hinzu, so ergibt sich zwar eine längere durchschnittliche Krankheitsdauer aller 3 Leukosen doch bleibt besonders bei der chronischen lymphatischen Leukämie (8 + 24 Monate gegenüber 4 - 5 Jahren) ein deutlicher Unterschied bestehen.

Eventuell besteht hier ein Zusammenhang mit einer verstärkten Exposition der Großstadtbevölkerung gegenüber kanzerogenen Stoffen.

Die einzelnen Leukämiearten führten auch bei Patienten der verschiedenen Altersstufen verschieden schnell zum Tode. Bei den Personen mittleren Alters war die Überlebenszeit - wohl auf Grund ihrer besseren körperlichen Verfassung - am längsten. In Übereinstimmung hiermit fand Gunz (1960) bei Ellison die Angabe, daß mit dem höheren Alter der Patienten die Besserungschancen schlechter würden.

Die Unterschiede zwischen den 3 Leukoseformen bezüglich der Diagnosestellung im Ablauf der Erkrankung (s. Tab. 9 und 10, S. 22 und 23) erklären sich aus der jeweiligen Eigenart der Erkrankungsform. Bei der akuten Leukämie war in fast 1/3 der Krankheitsfälle, wegen ihres schnellen, symptomenarmen Verlaufs, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das

Finalstadium schon erreicht. Die chronische myeloische Leukämie verläuft oft in Schüben. Im Stadium einer zwischenzeitlichen Remission ist durch eine einfache Blutuntersuchung die Erkrankung nicht erkennbar. Auf diese Weise kann bis zur Diagnosestellung längere Zeit verstreichen, während der oft nur geringe Beschwerden bestehen. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie besteht häufig durch Schwellung äußerer Lymphknoten ein Hinweis auf die Natur des Leidens und so kommt es bei dieser Leukämieform seltener zu verspäteten Diagnosen, eher, wenn dieser Hinweis nicht gegeben ist, zu Fehldiagnosen (11 %).

Die bei den beiden chronischen Leukämieformen nicht allzu seltenen Fehl- bzw. verspäteten Diagnosen konnten nur in der Hälfte der Fälle auf eine aleukämische Verlaufsform dieser Leukosen zurückgeführt werden. Möglicherweise hatte es sich bei den restlichen 5 % der Erkrankten um indolente ältere Menschen gehandelt, die, da die Erkrankung oft nur geringe Beschwerden verursacht, keinen Arzt aufsuchten.

Aus den Prozentzahlen der Tabellen 9 und 1o auf den Seiten 22 und 23 ist zu ersehen, wie schwierig es ist, die Diagnose einer Leukose früh oder manchmal auch überhaupt zu stellen. Andererseits machen diese Zahlen die Wichtigkeit von Blutuntersuchungen mit Leukozytenzählung auch bei nichtentzündlichen Erkrankungen deutlich.

Verlaufsdauer in Beziehung zur Therapie.

Ein lebensverlängernder Einfluß der heute üblichen Therapie war bei den chronischen Leukämieformen deutlich, 5,2 gegenüber 17,1 Monat bzw. 14,3 gegenüber 29,8 Monaten. Bei der

akuten Leukämie scheint jedoch nur der oft vom Alter abhängige Allgemeinzustand von Bedeutung für die Verlaufsdauer gewesen zu sein, denn nach Abzug der Fälle, die weniger als zwei Wochen beobachtet werden konnten, die also foudroyant verliefen, bzw. zu Beginn der Beobachtungszeit schon sehr fortgeschritten waren, ergibt sich für die symptomatisch behandelten Patientengruppe eine gleich lange Verlaufszeit wie für die spezifisch behandelten Erkrankten. Die von uns beobachteten akuten Leukoseerkrankungen waren allerdings noch nicht mit den besonders bei dieser Erkrankungsart sehr wirksamen Zytostatika Methotrexat, Vincristinsulfat oder 6-Mercaptopurin behandelt worden. Mit diesen Präparaten wurde in den letzten Jahren von der amerikanischen Forschergruppe Acute Leukemia Group B (1965) sowie von Lampert (1966) und Zuelzer (1964) eine deutliche Lebensverlängerung erzielt. Andererseits waren die Verstorbenen unseres Untersuchungsmaterials, die einer zytostatischen Therapie nicht zugänglich waren älter, von den anderen Autoren waren dagegen nur kindliche Leukosen untersucht worden, und aus Tabelle 7, Seite 2o ist zu ersehen, daß die Erkrankung im höheren Alter schneller zum Tode führt als bei jüngeren Personen.

Bei den beiden chronischen Leukämieformen wurde auch von uns eine Lebensverlängerung durch die Therapie gesehen. Werden bei Errechnung der durchschnittlichen Verlaufsdauer der symptomatisch behandelten Patientengruppe die fortgeschrittenen, d.h. die spätestens in 2 Wochen zum Tode führenden Erkrankungsfälle abgerechnet, so ergibt sich immer noch ein deutlicher Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den beiden Gruppen (6,7 Monate gegenüber 17,1 Monate und 21 Monate gegenüber 29,8 Monate, s. auch Tab. 11, S. 24). Das Durchschnittsalter

dieser beiden Patientengruppen zeigt dabei keine, die Differenz erklärenden Unterschiede. Heinen (1963) dagegen sah bei der Behandlung von 109 Lymphadenosefällen und 82 Myelosekranken mit den heute verwandten Zytostatika keine Verlängerung der Überlebenszeit. Dieses Ergebnis ist jedoch durch die andere Indikationsstellung zur Behandlung bedingt. Die von diesem Autor beobachteten Leukosepatienten waren erst beim Auftreten von subjektiven Beschwerden, also in einem recht fortgeschrittenem Stadium in dem auch wir keine wesentliche Beeinflussung mehr sahen, zytostatisch behandelt worden.

Organmanifestation.

Die genaue Kenntnis der Bevorzugung der einzelnen Organe durch die verschiedenen Leukämieformen ist für eine frühzeitige Diagnose wichtig, da die Funktionsstörungen dieser Organe als Hinweis auf die Diagnose dienen können.

Das wichtigste Kriterium für die Diagnose ist natürlich die Entartung der Leukopoese, sei es, daß diese bei den leukämischen Formen durch einfache Leukozytenzählung festgestellt wird, oder sei es, daß man bei den aleukämischen Formen durch eine Knochenmarks- oder Leberpunktion oder Lymphknotenextirpation die Erkrankung als Leukose erkennt. Oft führt auch das Bild einer Leber- oder Milzvergrößerung auf die richtige Spur. Aber auch eine Nierenstörung sollte, wie der hohe Prozentsatz der Niereninfiltrate bei den Todesfällen unseres Materials zeigt, besonders kombiniert mit anderen Symptomen einer Leukose, immer an eine solche denken lassen. Die frühzeitige Diagnose ist wichtig, da nur bei wenig fortgeschrittenen Fällen die Therapie mit Zytostatika eine wesentliche Lebensverlängerung bewirkt (s. Tab. 11, S. 24).

Ob durch Zytostatika von Fall zu Fall eine Pathomorphose stattgefunden hat ist insofern schwierig zu entscheiden, als, wie Doerr (1956) schreibt, der Wandel zum Wesen der leukämischen Geschehnisse gehört. Der in manchen Fällen angenommene Wandel beruht allerdings teilweise auf der Tatsache, daß weder die Ätiologie, noch die Pathogenese, oder die Morphologie und die Klinik der Leukämien fest umrissen sind. Bei der Annahme einer gemeinsamen Ätiologie bleibt noch genug Anlaß für eine recht unterschiedliche Ausbildung des Krankheitsbildes. Möglicherweise würde man also Varianten der Krankheit als Pathomorphose deuten (Doerr 1956).
Die von uns gefundenen Besonderheiten bezüglich der Beteiligung der einzelnen Organe an dem leukämischen Geschehen werden nicht als Pathomorphose gedeutet, sondern sprechen ebenfalls mehr für das Vorhandensein größerer Varianten der in Rede stehenden Leukosen und können teilweise auch aus den Besonderheiten unseres Untersuchungsmaterials im Gegensatz zu dem anderer Autoren zu erklären sein.
Die relativ geringe Beteiligung des Knochenmarks an dem lymphoblastischen Geschehen der chronischen lymphatischen Leukämie (18% zeigten keine Infiltration des Knochenmarks) ist wohl damit zu erklären, daß die Erkrankung zum Zeitpunkt des Ablebens der Patienten noch nicht so weit fortgeschritten war, daß außer den per se lymphopoetischen Geweben in Milz und Lymphknoten auch das Knochenmark ergriffen wurde. Diese Beschränkung des Erkrankung könnte allerdings auch eine Auswirkung der zytostatischen Therapie sein. Die

aufgewiesene grundsätzliche Abweichungen von der bisher vertretenen Annahme, daß das Knochenmark bei der chronischen lymphatischen Leukämie fast ausnahmslos an der leukotischen Wucherung beteiligt sei, würde dann in Übereinstimmung stehen zu dem in unserem Untersuchungsmaterial beobachteten, schnelleren Krankheitsverlauf und dem (im Gegensatz zu den Angaben anderer Autoren) früher eintretenden Tod; diese Entwicklung könnte gegebenenfalls eine negative Folge einer Ausweitung der Therapie darstellen und bedarf daher einer weiteren Beobachtung.

Die von uns nachgewiesene Beteiligung der Lymphknoten an den leukotischen Gewebswucherungen bei den einzelnen Leukoseformen wies insofern Unterschiede auf, als Heilmeyer und Begemann (1961) schreiben, daß Lymphknoten bei der chronischen myeloischen Leukämie nur selten beteiligt seien (in unserem Untersuchungsmaterial in 64 % der Fälle). Sie stützen sich jedoch auf klinische Erhebungen und strenge Vergleiche können daher aus methodischen Gründen nicht gezogen werden.

Aber nicht nur hinsichtlich der Häufigkeit der Beteiligung sondern auch bezüglich der Bevorzugung einzelner Lymphknotengruppen bzw. bestimmter Regionen, fanden sich Unterschiede zwischen den Angaben in der Literatur und unseren Untersuchungsergebnissen. Von den Autoren, die klinische Untersuchungen durchführten (Janssen 1956, Heilmeyer und Begemann 1961, Marino 1948) wird berichtet, daß die peripheren Lymphknoten am häufigsten ergriffen seien. Janssen (1956) sah speziell

die axillären und inguinalen Lymphknoten am stärksten befallen und Heilmeyer und Begemann (1961) halten außerdem noch die Lymphknoten am Hals für häufig beteiligt. Bei unseren, bei der Sektion erhobenen Befunden wurde demgegenüber eine gleichmäßige Beteiligung der Lymphknoten aller Regionen (s.Tab. 14, S. 3o) gesehen.

Eine Infiltrierung der lymphatischen Gewebsformationen des Magen-Darm-Trakts wurde von uns relativ häufig bei Todesfällen an akuter Leukose und an chronischer lymphatischer Leukämie beobachtet. Sie kann daher, zumindest in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, als Diagnosehinweis dienen; so wurde bei 2 der an einer chronischen lymphatischen Leukämie verstorbenen Personen und bei einem der an einer akuten Leukämie Erkrankten unseres Untersuchungsmaterials tatsächlich die Diagnose anläßlich einer Tonsillektomie bzw. Appendektomie gestellt.

Die von uns in etwa der Hälfte der Todesfälle,also häufig angetroffene leukotische Infiltrierung der Nieren entspricht den Beobachtungen anderer Autoren (Watson u. Mitarb. 1949, Büchner 196o und Gogner 1964).

Die relativ häufige Entstehung einer Nephrolithiasis bei den an chronischer myeloischer Leukämie Erkrankten (bei 17 % der von uns beobachteten Erkrankungsfälle) führen Heilmeyer und Begemann (1961) darauf zurück, daß bei der chronischen myeloischen Leukämie durch den vermehrten Kernzerfall der Harnsäurespiegel im Blut vermehrt sei.

Daß Konkremente in den ableitenden Harnwegen bei der akuten und besonders bei der chronischen lymphatischen Leukämie

nur selten (in 5% bzw. 1,4% der Fälle) beobachtet wurden, hängt wohl damit zusammen, daß einerseits die akute Leukämie meist schnell zum Tode führt, und daß andererseits die chronische lymphatische Leukämie meist einen exquisit chronischen Verlauf erfährt sowie häufige Remissionen während deren die Leukozytenzahl wieder auf normale Werte sinkt.
Die seltene Beteiligung der Genitalorgane entspricht den Literaturangaben. Watson u. Mitarb. (1949) fanden die Hoden nur bei 2 Fällen von Lymphosarkom und bei einem Leukämiefall von insgesamt 234 untersuchten Fällen betroffen. Die Autoren berichten weiter, daß in der Literatur nur 34-35 Fälle von Lymphoblastom des Hodens bekannt seien.
Bei den Veränderungen am Skeletsystem im Sinne einer Osteoporose ist nicht sicher zu entscheiden, wie oft diese Veränderung als Alterserscheinung (auf Grund der Verminderung der anabolen Sexualhormone und damit der Eiweißsynthese und Osteoidbildung) zu deuten ist, oder auf einer expansiven Hyperplasie des metaplastischen Knochenmarkes beruht. Ein Zusammenhang zwischen Osteoporose und Leukose wird allerdings aus den unterschiedlichen Knochenbefunden bei den verschiedenen Leukoseformen deutlich. Bei der akuten Leukämie wies ein deutlich höherer Prozentsatz der Erkrankten (23% gegenüber 13% bei der chronischen lymphatischen Leukämie) eine Osteoporose auf, trotz der in dieser Untersuchungsgruppe gegenüber der chronischen lymphatischen Leukämie größeren Zahl von jüngeren Patienten.
Auch Schneider und Nuić (1965) berichten, daß Leukosen zur Knochendestruktion in Form von Osteoporose führen.

Wie wir, so beobachteten auch sie diese Veränderung am häufigsten und ausgeprägtesten bei der akuten Leukämie. Herdförmige leukotische Infiltrate dagegen sahen sie gleichfalls selten (in 2,7 % der von ihnen beobachteten 11o chronischen Leukosen, in unserem Untersuchungsmaterial bei 1,7 % der chronischen Myelosefälle).

Hautinfiltrate sahen wir bei den 3 Leukämiearten in anderer Häufigkeit als andere Autoren. Im Gegensatz zu den Angaben von Gross und Mitarb. (1958) sowie Heilmeyer und Begemann (1961), die Hautinfiltrate am häufigsten bei der chronischen Lymphadenose beobachteten, wurden leukopoetische Herde in der Haut in unserem Untersuchungsmaterial bei der akuten und bei der chronischen myeloischen Leukämie relativ häufig gefunden (in 12 % der Fälle). Bei der chronischen lymphatischen Leukämie wurden sie dagegen selten beobachtet (3 % der Fälle). Dieser von uns erhobene Befund erklärt sich dadurch, daß jeder Abschnitt des RES zur Bildungsstätte der Myelozyten werden kann. Nach Büchner (196o) bilden sich myeloische Infiltrate sogar mit Vorliebe in faserreichem Mesenchym, z.B. in der Haut, aus.

Die gleichen Gesetzmäßigkeiten liegen auch der Beobachtung zugrunde, daß die chronische myeloische Leukämie die vielfältigste Organbeteiligung zeigt; so wurden bei dieser Leukämieform in 1o % der Todesfälle Infiltrate im Gehirn gesehen, bei den anderen beiden Leukämieformen nur in 2,5 bzw. 1,4 %. Weiterhin konnten allein bei dieser Leukämieart auch seltenere Lokalisationen von Infiltraten, so z.B. in der Aorta, der Harnblase und in den Nebennieren nachgewiesen werden. Die

wesentlich weniger vielfältige Organbeteiligung an den metaplastischen Mesenchymproliferatinen bei den akuten Leukämien, - es handelte sich bei der Mehrzahl der von uns beobachteten Erkrankungsfälle (92,5 %) um eine sogenannte Paramyeloblastenleukämie -, ist in erster Linie durch den kürzeren Verlauf der Erkrankung zu erklären. Die chronische lymphatische Leukämie hingegen bevorzugt offensichtlich per se, wie schon erwähnt, das lymphopoetische Gewebe.

Folgeerscheinungen.

Eine hämorrhagische Diathese war in unserem Untersuchungsmaterial besonders bei den an einer akuten Leukämie verstorbenen Personen aufgetreten, nächst häufig bei den Todesfällen an chronischer myeloischer Leukämie und am wenigsten bei den an einer chronischen lymphatischen Leukämie Erkrankten. Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem Bericht von Heilmeyer und Begemann (1961). Diese Autoren schreiben, daß Blutplättchen bei der chronischen lymphatischen Leukämie früher und stärker vermindert seien als bei der Myelose und daß die hämorrhagische Diathese deshalb häufiger (und klinisch früher) beobachtet würde. Dieser Unterschied in den Untersuchungsbefunden steht wahrscheinlich wieder in Zusammenhang damit, daß wir unsere Befunde bei leukämischen Endzuständen erhoben, während Heilmeyer und Begemann (1961) ihre Ergebnisse durch klinische Untersuchungen gewannen. Marino (1948) beobachtete dagegen Hämorrhagien wie wir am häufigsten bei der akuten Leukämie.

Die Feststellung von Gross u.a. (1958), daß der Anteil lebensbedrohlicher Blutungen, besonders im Gehirn, zugenommen

habe, wird durch die Befunde unseres Untersuchungsmaterials insofern gestützt, als wir diese Komplikation noch wesentlich häufiger beobachteten als diese Autoren. Gross und Mitarb. geben den Prozentsatz der Hirnblutungen bei den von ihnen untersuchten (klinischen) Fällen von akuter Leukämie mit 6o % an. Wir fanden bei 31 % der von uns untersuchten Todesfälle an einer akuten Leukämie Hirnblutungen. In 1o % der Fälle stellt die Hirnblutung bei dieser Leukämieform die alleinige Todesursache dar.

Während sich eine Anämie während des Bestehens einer Myelose, einer akuten oder chronischen myeloischen Leukämie, in mehr als der Hälfte der Fälle entwickelt hatte, wurde bei den Todesfällen an chronischer lymphatischer Leukämie ein anämischer Zustand seltener, nämlich bei 41 % der Verstorbenen gefunden.

Dieses Ergebnis, ebenso wie das seltenere Auftreten von hämorrhagischer Diathese bei dieser Leukämieform werten wir gleichzeitig als Hinweis dafür, daß diese Folgeerscheinungen auf einem Versagen der erythro- und thrombopoetischen Funktionen des Knochenmarkes durch die Expansion des entarteten Myelozytenmuttergewebes, also auf aplastischen Zuständen beruhen.

Auch Collins und Rose (1948) sahen eine Anämie am häufigsten bei Todesfällen an akuter Leukämie und nehmen als Ursache dafür eine mangelhafte Produktion von Erythrozyten in einem abwegig hyperplastischen Mark an. Berlin (1951) mißt dagegen dem vermehrten Blutzerfall bei der chronischen myeloischen Leukämie eine Bedeutung als Entstehungsursache für die Anämie zu. Das differente Verhalten der chronischen lymphatischen

Leukämie erklärt er dadurch, daß neben einer Störung der Erythropoese durch das abwegig wirkende Knochenmark bei Fällen mit Splenomegalie gleichzeitig eine vermehrte Blutmauserung in der Milz stattfindet.

Die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes ist offensichtlich abhängig von der Länge der Verlaufsdauer der Leukämieerkrankung. Bei der in kurzer Zeit zum Tode führenden akuten Leukämie wurde der geringste Prozentsatz von kachektischen Verstorbenen beobachtet, während bei der über Jahre verlaufenden chronischen lymphatischen Leukämie fast alle Verstorbenen stark abgemagert waren.

Komplikationen.

Der hohe Prozentsatz der Leukämiefälle, bei denen sich schwere Komplikationen in Form von entzündlichen Prozessen entwickelt hatten scheint im Hinblick auf die moderne Chemotherapie erstaunlich, doch ist zu berücksichtigen, daß unsere Befunde zum Zeitpunkt des Todes erhoben wurden. Gross u. Mitarb. (1958), die ihre Untersuchungen auf klinische Befunde stützten, stellten eine rückläufige Tendenz der entzündlichen Komplikationen fest. Glogner (1964) meint, daß die Antibiotika für die Behandlung interkurrenter Infektionen von großer Bedeutung seinen, das terminale komplikative Krankheitsbild jedoch nicht zu beeinflussen vermöchten.

Aus der Art und der Häufigkeit der komplizierenden Erkrankungen ist zu ersehen, daß durch eine symptomatische Therapie oder Prophylaxe in Form von Antibiotika, Bluttransfusionen und Infusionen von Thrombozytenaufschwemmungen sowie Beein-

flussung von Harnreaktion und -menge eine lebensverlängernde Wirkung zu erzielen ist.

Zweitkrankheit.

Gross, Wildhack und Steiner (1958) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß bei den Leukosen keine eindeutige Häufung einer zusätzlichen Erkrankung gegenüber der gleichaltrigen Bevölkerung festzustellen ist. Sie schreiben, die Zweitkrankheiten spiegelten die üblichen Erkrankungen der dabei betroffenen Altersklassen wider. Wir fanden jedoch eine eindeutige Häufung von Lebercirrhosen bei den Verstorbenen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie, wobei die Cirrhose als Folgeerscheinung der Leukämie anzusehen ist (Kühn 1961).

Bei den Todesfällen an chronischer myeloischer Leukämie war eine andere zusätzliche Erkrankung, nämlich die Tuberkulose, vermehrt aufgetreten. Möglicherweise handelt es sich jedoch bei einem Teil dieser tuberkulösen Erkrankungsfälle um Fehldiagnosen; nach Gross und Mitarb. (1958) kann die Tuberkulose gelegentlich leukämoide Reaktionen nach sich ziehen, dergestalt, daß ihre Abgrenzung gegenüber einer chronischen Myelose sehr schwierig wird. Andererseits, so berichten diese Autoren, können Leukosen, und zwar mit und ohne Chemotherapie bzw. Strahlenbehandlung, zur Einschmelzung alter tuberkulöser Herde in Organen oder Lymphknoten und zu einer hämatogenen Aussaat führen.

Karzinome wurden von Gross und Mitarbeitern (1958) bei Todesfällen an chronischer lymphatischer Leukämie häufiger beobachtet, als bei den beiden anderen Leukämieformen. Bei der

mehrjährigen Lebenserwartung der chronischen Leukosen dürfe der mutagene bzw. karzinogene Einfluß zytostatischer und strahlentherapeutischer Maßnahmen nicht vernachlässigt werden.

Wir sahen dagegen bei den Todesfällen an Leukämien ganz allgemein keine höhere Karzinomrate, als bei den übrigen Verstorbenen; der Meinung von Glogner (1964), daß an Leukämie Erkrankte nicht das Karzinomalter erreichten, können wir allerdings nicht zustimmen.

Syntropie.

Eine finale Osteomyelosklerose bei Myelosen deuten wir als Folge einer Erschöpfung der Myelopoese des Knochenmarkes mit konsekutiver Wucherung des Bindegewebsmarkes (s. auch Büchner 1960); dagegen kommen die beiden von uns beobachteten Panmyelophthisefälle im Endstadium zweier chronischer lymphatischer Leukosen auf das Konto einer zytostatischen Therapie mit Thio-Tepa bzw. Radio-Gold.

Todesursache.

Nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der Erkrankten (10 Todesfälle von 165 = 6,6%) hatte entweder die Leukose direkt oder umgekehrt eine von der Leukose unabhängige Erkrankung zum Tode geführt. Bei 93,4% der Verstorbenen war der Tod als Folge einer Leukosekomplikation eingetreten. Dies unterstreicht die Wichtigkeit auch der symptomatischen Therapie, die zwar den tödlichen Ausgang der Erkrankung nicht aufhebt aber den Zeitpunkt in manchen Fällen erheblich hinauszögern kann.

Die Häufigkeit der entzündlichen Prozesse macht den hohen Anteil der antibiotischen Therapie an diesem Erfolg ersicht-

lich.

Die große Zahl der Todesfälle, die durch Blutungen durchweg infolge einer thrombozytopenischen Krise eingetreten waren, unterstreicht die Bedeutung des therapeutischen Einsatzes von Bluttransfusionen und/oder Thrombozyteninfusionen. Andererseits weist der hohe Prozentsatz der Verstorbenen, bei denen eine allgemeine Erschöpfung für den Eintritt des Todes verantwortlich war, auf die Wichtigkeit allgemein aufbauender Therapie hin.

D. Zusammenfassung.

1.) Unter 9.008 in 11 Jahren in einem öffentlichen Krankenhaus durchgeführten Obduktionen waren 294 (= 3,2 %) Todesfälle durch Erkrankungen des hämopoetischen Systems vertreten. Über die Hälfte dieser Todesfälle (1,8 % der Sektionen) betraf solche an Leukosen.

Unter den übrigen Erkrankungen der Blutbildenen Gewebe traten noch die Lymphgranulomatose (diese stand in der Häufigkeit nach den chronischen Leukosen vor der akuten Leukämie an 3. Stelle), das Retothelsarkom, das Plasmozytom sowie das Lymphosarkom zahlenmäßig stärker hervor. Leukämische Verlaufsformen dieser Erkrankungen waren jedoch selten.

2.) Während der Beobachtungszeit wurde eine Zunahme von Todesfällen an akuter Leukämie festgestellt. Die Relation zwischen Todesfällen mit akuter Leukämie und solchen mit chronischen Leukämieformen betrug 1951 8:1. 1961 dagegen 2:1. Unter den einzelnen Erkrankungsformen des hämopoetischen Systems wurde von uns (entsprechend der Altersverteilung

des Untersuchungsmaterials) am häufigsten die chronische lymphatische Leukämie beobachtet.

3.) Das Sterbealter war bei den einzelnen Leukosen erwartungsgemäß sehr unterschiedlich. Bei den Todesfällen an akuter Leukämie waren alle Altersstufen beteiligt. An chronischer myeloischer Leukämie waren bevorzugt ältere Personen verstorben während sich die Mehrzahl der Obduktionen mit chronischer lymphatischer Leukämie auf Personen des hohen Alters bezog.

4.) Bei den Todesfällen an chronischer myeloischer Leukämie fanden wir mit 57 %, bei denen an chronischer lymphatischer Leukämie mit 66 % eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Bei der akuten Leukämie überwog das weibliche Geschlecht mit 62 %.

5.) Die Unterschiede in der Dauer des Krankheitsverlaufs bei den einzelnen Leukämietypen ergaben sich zwangsläufig aus einer unterschiedlich starken Beteiligung des Knochenmarks am Krankheitsprozess. Eine Ausnahmestellung nimmt die chronische lymphatische Leukämie ein. In 18 % der Todesfälle an Lymphadenose wurden im Knochenmark keine lymphoblastischen Veränderungen beobachtet.
Die akute Leukämie führte durchschnittlich bereits 1 Monat nach Diagnosestellung zum Tode, die chronische lymphatische Leukämie erst nach durchschnittlich 24 Monaten. Bei den an einer chronischen myeloischen Leukämie Verdorbenen war die Erkrankung durchschnittlich 13 Monate bekannt.
Die Verlaufszeit war im Einzelfall abhängig von der biolo-

gischen Ausgangssituation, der allgemeinen körperlichen Verfassung der Patienten. Im höheren Alter führte die Erkrankung in kürzerer Zeit zum Tode als bei jüngeren Patienten.

6.) Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch zytostatische Therapie kann für die chronischen Leukämieformen angenommen werden.

7.) Leukotische Infiltrate wurden bei der chronischen myeloischen Leukämie in fast allen Organen gefunden. Das Krankheitsgeschehen der chronischen lymphatischen Leukämie zeigte dagegen eine deutliche Bevorzugung der auch normalerweise an der Lymphopoese beteiligten Organe und Gewebe.

8.) Eine dispositionell pathogenetische Bedeutung einer Leukose ergibt sich bei der Lymphadenose im Hinblick auf eine sekundäre Lebercirrhose (13 %), bei der Myelose im Hinblick auf eine (Reinfektions-) Tuberkulose (8,6 %).

9.) Doppelerkrankungen des hämopoetischen Systems wurden lediglich succedan beobachtet, so in einem Fall die Entwicklung einer Lymphogranulomatose auf dem Boden einer chronischen lymphatischen Leukämie und bei 4 Kranken die einer chronischen myeloischen Leukämie aus einer Perniciösen Anämie, einer Polyzythämia vera, einer Granulozytopenie bzw. einem Plasmozytom.

1o.) Nur in seltenen Fällen (3,6 %) führte die Leukose selbst zum Tode. In der Regel wurde der letale Ausgang der Krankheit durch eine Komplikation herbeigeführt. Hauptsächlich waren hierfür Infektionen (6o - 7o %) - teilweise in Verbindung mit

einem ausgeprägten Marasmus - und weiterhin Blutungen infolge der hämorrhagischen Diathese (28% der Todesfälle an akuter Leukämie), - teilweise in Verbindung mit einer aplastischen und /oder Blutungs-Anämie -, verantwortlich.

Literatur

Abbat, J.D. and A.J. Lea: The incidence of leukemia in ankylosing spondylitis treated with x-rays. Lancet 1956 II, 1317

Abbat, J.D. and A.J. Lea: Leukaemogens. Lancet 1958 II, 88o

Acute Lenkemia Group B: New Treatment Schedule with Improved Survival in Childhood Lenkemia (Journal of American Medical Association 194, 187, 1965)

Bernard, J. et C. Braier: Les leucoses benzeniques. Proc. 3rd Internat. cong. Internat. Soc. Hematology, S. 251 New York: Grune & Stratton 1951

Bernard, J., M. Bessis, J.P. Soulier et J.P. Thiery (Assist. techn. A. Dellon): Etude an microscope électronique d'une leucémie lymphoide avec cristaux intracytoplasmiques. Rev. Hémat. 14, 227 - 237 (1959)

Bock, H.E.: Zur klinischen Pathomorphose der akuten Leukosen (Rückblick auf 1o Jahre akuter Leukosetherapie). Dtsch. med. Wschr. 84, 297 (1959)

Brednow, W.: Lymphogranulomatose und Tuberkulose. Zentralblatt für allgem. Path. u. Path. Anat. 89, 319 (1952)

Brubaker, C.A.: Treatment of Acute Leukemia with Cortisone and Corticotropin Arch. Intern Med. 94: 384 - 4o1, (1954)

Büchner, F.: Lehrbuch der Speziellen Pathologie, S. 63
München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955

Büchner, F.: Die Pathologie des Blut- und Lymphsystems.
In: Spezielle Pathologie, S. 111 - 14o
München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 196o

Catsaras, J. und D. Papaelias: Über einen Fall von posttraumatischer subleukämischer Leberlymphadenose (zugleich Beitrag zur Frage der isolierten Lymphadenose).
Schweiz. Z. Path. und Bakteriol. 3, 421 - 426 (195o)

Collings, D.H. and W. Mc J. Rose: The nature of anaemia in leukaemia.
J. of Path. 6o, 63 - 74 (1948)

Court Brown, W.M. and J.D. Abbatt: The incidence of leukaemia in ankylosing spondylitis treated with x-rays. A preliminary.
Lancet 1955 I, 1283

Damashek W., F.Gnnz: Leukemia.
New York and London: Grune & Stratton 1958 XO.

Doerr, W.: Pathomorphose durch chemische Therapie.
In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.
39. Tagung, Zürich 1955
Stuttgart: Fischer 1956

Doerr, W.: Gestaltwandel klassischer Krankheitsbilder.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956

Domarus, A.: Blutkrankheiten
In: Domarus-Kress: Grundriß der inneren Medizin, S. 33o ff.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957

Ebbing, H.C.: Eine Einführung in die Statistik der Todesursachen.
Methodik der Information in der Medizin 1/4 S. 132 (1962)

Ermakova, J.B.: Pathological anatomy of leukemias.
Arch. Pat.(Mosk) 21, 44-49 mit engl. Zusammenfassung (1959)

Finch, T.: Transmission of leukemia.
In: Progress in hematology Vol. 1/2
New York and London: Grune & Stratton 1959

Flamm, H.: Die pränatalen Infektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Pathogenese und Immunologie.
Stuttgart: Thieme 1959

Folley, J.H., W. Borges and T. Jamawaki: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki.
Japan. Mer. J. Med. 13, 311 (1952)

Fresen, O.: Zur pathologischen Anatomie und Nosologie der Lymphogranulomatose.
Erg. inn. Med., NF, 9, 38 - 85 (1958)

Georgii, A.: Über die ätiologischen Faktoren der Leukämien.
Münch. med. Wschr. 1o6,8 (1964)

Glogner, P.: Das pathologisch - anatomische Bild der Leukämien 194o bis 1961.
Dtsch. med. Wschr. 89, 12 (568-573) 1964

Gross,R., R.Wildhack und H.Steiner: Klinisch statistische Übersicht über 9oo Leukosen.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1974-1982 (1958)

Große, H.: Krebssyntropien.
Jena: Fischer 196o

Gunz, F.W.: Leukemia: Some Present - Day Problems.
Ergebn. inn. Med. und Kinderheilk., NF, 14, 1-67 (196o)

Hale, A.J. and S.J. Wilson: The Desoxyribonucleic acid content of leucocytes in normal and in leukaemic human blood.
J. Path. Bact. (Edinb.) 77, 6o5-614 (1959)

Hamilton - Paterson, J.L.: Preleukaemic anaemia.
Acta Haematol. (Basel) 2, 3o9-316 (1949)

Heilmeyer, L. und W. Schöner: Die chronische reine Erythroblastose des Erwachsenen als Leukämieparallerler Prozeß des erythrozytären Systems.
Dtsch. Arch. klin. Med. 187,225 (194o)

Heilmeyer, L. Über die idiopathische aplastische Anämie und ihre Beziehungen zu Hämoblastosen.
Klin. Wschr. 1948, 486 - 489

Heilmeyer, L. und H. Begemann: Blut und Blutkrankheiten.
In: Heilmeyer: Lehrbuch der inneren Medizin.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961

Heinen, H.: Chronische Leukämien.
Inaugural-Dissertation Köln 1963

Herberger, W.: Vorschläge zur biologischen Behandlung der Leukämien.
Hippokrates 28, 597 (1957)

Hertl, M.: Morphologische und zytochemische Untersuchungen an Zellen der akuten Leukose.
Folia haemat. (Frankfurt/M.) 3, 296-338 1959

Hogreffe, G.: Genetic studies on leukaemia in mice.
Brit. J. canc. 2, 1o8-114 (1948)

Hunter, F.T.: Chronic exposure to benzene (benzol).
II. The clinical effects
J. Indust. Hyg. Toxicol 21, 331 (1939)

Janssen, W.: Zur Topik und Ausbreitung der Leukämien im Lymphknotensystem.
Virchows Arch. 329, 13-34 (1956)

Kaplan, H.S.: Radiation-induced Lymphoid Tumors of Mice.
Acta Union International contre le cancer. Vol VII/5, 1952

Kirschbaum, A, H.W. Mixer: Introduction of leukaemia in eight inbred stocks of mice varying in susceptibilyty to the spontaneous disease.
J. Labor. a. Clin. Med. 32, 72o-731 (1947)

Kühn, H.: Krankheiten der Verdauungsorgane.
In: Heilmeyer: Lehrbuch der inneren Medizin.
Berlin-Göttingen-Heidelberg:
Springer 1961

Lampert, F: Die Gruppenchemotherapie bei der akuten Leukämie im Kindesalter
Med. Klin. 61, 187 (1966).

Landais, Dauptain et Delaire: A propos d'uns cas de chlorome.
Revue de Stomat. 52, 841 (1951)

Lange, R.D., W.C. Moloney and T. Jamawaki: Leukämie in atomic survivors. 1. General observations.
Blood 9, 574 (1954)

Lenz, W.: Klinik und Therapie genetisch bedingter Störungen.
Dtsch. med. Wschr. 1951, 1810

Lindner, H. und R. Meyer: Zum Problem der Retikulosarkomatosen. (Überblick über die Problematik der Retikulose und ihre Beziehungen zu den Leukosen).
Arch. klin. u. exper. Dermatologie 203, 409-432 (1956)

Loppnow, H. und H.G. Niemand: Zur formalen Genese der Retothelsarkomatose der Haut bei Hunden.
Zentralblatt f. Veterinärmed.
IV, 5, 393-415 (1957)

Magrassi, F.: Inquadramento eziopatogenetico della mattia leucemia.
Rec. Prog. Med. (Roma) II, 1-36 (1951)

Magrassi, F., Leonardi,G., Negroni,G., und Tolu,A.: Experimental studies on the aetiology of human leukaemias. Acta haematol. (Basel) 6, 38-50 (1951)

Marino, C.: Profilo anatomico della leukosi sulla base di 85 osservazioni.
Arch. "de Vecchi" (Firenze) 11, 1069-1096 (1948)

Mikulowski, V.: Leucémie traumatique. Méd. Monde 32, 171-174 (1959)

Miller, F.: Pathologisch - anatomische Untersuchungen über die lienale aleukämische Myelose und ihre Beziehungen zu anderen Blutkrankheiten. Frankf. Z. Path. 62, 442-474 (1951)

Miller, F.: Angeborene Leukämie. Virchows Archiv path. Anat. 326, 73 (1954)

Miller, O.J., W.R. Breg, R.D. Schmickel, W. Tretter: A family with an XXXXY male, a leukaemic male, and two 21-trisomic mongoloid females. Lancet 1961, II, 78 - 79

Mi-Sen Li: Beiträge zur Pathogenese der myeloischen Leukämie. Z. Kinderheilk. 7o, 26-32 (1951)

Mitus, W.J., L.J. Bergna, J.B. Mednicoff and W. Damashek: Alkaline phosphatase of mature neutrophils in chronic forms of the myeloproliferative syndroma. Amer. J. clin. Path. 3o, 285-294 (1958)

Mitus, W.J., G.J. Gherardi, J.B. Mednicoff and W. Damashek: Cytochemistry of Myelofibrosis with myeloid metaplasia in relation to spleen changes. A.M.A. Arch. Path. 67, 188-196 (1959)

Moeschlin, S.: Fortschritte der Hämatologie. Schweiz. med. Wschr. 9o, 1117-1121 und 1141-1147 (196o)

Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik (Lehrbuch der klinischen Hämatologie). Berlin: Springer 1931

Nowell, P.C., D.A. Hungerford: The Philadelphia Chromosome. Science 132, 497 (1960)

Oehme, J., W. Janssen und Ch. Hagitte: Leukämie im Kindesalter. Beiträge zur Morphologie, Klinik Pathophysiologie und Therapie. Leipzig: Thieme 1958

Oehme, J.: Chromosonmenveränderungen bei Leukämien. Dtsch. med. Wschr. 85, 817-818 (1960)

Ohno, S., J.M. Trujillo, W.D. Kaplan and R.Kinositā: Nucleolus-organisers in the causation of chromosomal anomalies in man. Lancet 1961 II, 123

Petrakis, N.L., W.L. Bostick and B.V.Siegel: The Deoxyribonucleic acid (DNA) content of Sternberg - Reed cells of Hodgkin's disease. J. nat. Cancer Inst. 22, 551-554 (1959)

Pitcock, J.A., W.C.Bauer, Malcolm J. Mc Gavran: Hodgkin's disease in children. Cancer (Philadelphia) 12, 1043-1051 (1959)

Pliess, G.: Praenatale Schäden. Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk., N.F. 17, 264-384 (1962)

Quaglino, D. and F.G.J.Hayhoe: Observations on the periodic acid-schiff reaction in lymphoproliferativ diseases.
J. Path. Bact. (Edinb.) 78, 521-532 1959

Ratzenhofer, M.: Pathologie der Leukämie im Kindesalter.
Machr. Kinderheilk. 1o7, 136-143 (1959)

Romano, S. e. P. Santojanni: Su di un case di eritrodermia istioleucemica.
Dermatologia (Napoli) 8, 186-191 (1957)

Rotter, W. und W. Büngeler: Blut und blutbildende Organe.
In: Kaufmann: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie I,1 S. 414 ff.
Berlin: de Gruyter & Co. 1955

Sandkühler, St. und R. Stodtmeiser: Gibt es eine chronisch aleukämische Myelose?
Dtsch. med. Wschr. 1951, 1413

Secretan, Ph.: A Propos dun cas de chlorome.
Ann. Méd, 51, 673-684 (195o)

Schäfer, K.H.: Blutkrankheiten.
In: Feer-Kleinschmidt: Lehrbuch eder Kinderheilkunde, S. 283-326
Stuttgart: Thieme 1962

Schmidt, H. Myeloblastische Knochenmarksreaktion bei Panmyelopathien.
Med. Mschr. 2, 195-198 (1948)

Schneider, R. und M. Nuić: Beitrag zur Knochenlokalisation von Hämoblastosen.
Dtsch. med. Wschr. 9o (1965) 2o51

Schulte, H.: Krankheiten des Blutes.
In: Dennig: Lehrbuch der inneren Medizin, S. 3oo-39o
Stuttgart: Thieme 1957

Shimkin, M.B.: Hodkin's Disease, Mortality in the Unitited States, 1921-1951; race, sex and age distribution; eomparison with leukemia.
Blood 1o, 1214 (1955)

Statistisches Jahrbuch Berlin 193o, 1951, 1952, 1953, - 1961
Berlin: Landesamt, Kulturbuch-Verlag.

Stewart, A.M. and D. Hewitt: The epidemology of human leukaemia.
Brit. med. Bull 15, 73-77 (1959)

Tough, J.M., W.M. Court Brown, A.G. Baikie, K.E. Buckton, D.G. Hamden, P.A. Jacobs, M.J.King and J.A. Mc Bride: Cytogenetic studies in chronic myeloid leukaemia and acute Leukaemia associated with mongolism.
Lancet 1961, I, 411-417

Tough, J.M., W.M.Court Brwon, A.G. Baikie, K.E. Buckton, D.G. Hamden, P.A. Jacobs, M.J. King and J.A.Mc Bride: The Philadelphia Chromosome.
Lancet 1961, I. 433

Villa, L. and E. Polli: Descoxyribonucleic acids of leukocytes in leukaemia.
Acta haemat. (Basel) 21, 193-199 (1959)

Voscanova, M.P.: Experimentell - morphologische Untersuchungen der Leukosen bei Mäusen.
Arch. Pat. 12, H3, 22-32 (195o)

Wade, D.L.: A case of chloroma infiltrating the spinal meninges.
J. of Path. 59, 331-334 (1947)

Watson, E.M., H.R. Sauer and M.G. Sadugor: Manifestations of the lymphoblastomas in the genito-urinary tract.
J. of Urol. 61, 626-645 (1949)

Witts, L.J.: The leukemias: etiology, pathophysiology and treatment. Edit by John W. Rebuck, Frank H. Bethell and Raymond W. Monto (Henry Ford Hospital Internat. Symposium).
New York: Academic Press 1957.

Witts, L.J.: Recent work on leukaemia in man.
Brit. med. J. 1957, I, 1197

Zuelzer, W.W.: Implications of Long-Term Survival in Acute Stem Cell Leukemia of Childhood Treated with Composite Cyclic Therapie.
Blood 24, 477, 1964

Herrn Professor Dr. Kloos danke ich für die Zuweisung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung und hilfsbereite Anleitung bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 11. Oktober 1937 wurde ich, Uta Wicke, Tochter des Pastors Johann-Heinrich Wicke und seiner Ehefrau Irmgard Wicke, geborene Husemann, in Grünenplan, Kreis Holzminden geboren.
Im Herbst 1943 wurde ich in die Volksschule zu Grünenplan eingeschult, die ich bis 1945 besuchte. Von 1945 bis 1949 war ich in der Volksschule am Schulweg in Braunschweig.
Von 1949 bis 1955 besuchte ich die Gaußschule, Oberschule für Jungen und von 1955 bis zum Abitur im Jahre 1958 das Mädchengymnasium Kleine Burg in Braunschweig.
Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1958 an der Universität in Kiel, wo ich im April 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte.
Vom Sommersemester 1959 bis zur ärztlichen Vorprüfung im September 196o war ich an der Universität in Freiburg immatrikuliert.

Während der klinischen Semester, vom Wintersemester 196o/61 bis zum Staatsexamen im Winter 1963/64 studierte ich an der Berliner Freien Universität. Das medizinische Staatsexamen beendete ich im März 1964 in Berlin.
Am 21. Oktober 1964 bestand ich das von den USA für ausländische Ärzte veranstaltete Medizinische Examen (ECFMG-Examination).
Vom 1. 3. 1964 bis zum 31. 1o. 1964 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der Inneren Abteilung des Städt. Behringkrankenhauses Berlin-Zehlendorf unter Professor Pezold, vom

1. 12. 1964 bis zum 31. 5. 1965 auf der chirugischen bzw. unfallchirugischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Peine unter Dr. Hilge und Dr. Kunze, vom 1. 6. 1965 bis 31. 1o. 1965 auf der geburtshilflichen und gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Peine unter Dr. Rabe, vom 1. 11. 1965 bis zum 28. 2. 1966 auf der II. Medizinischen Abteilung des gleichen Hauses unter Professor Liebau.

Seit dem 1. März 1966 bin ich in der Städtischen Kinderklinik Charlottenburg bei Herrn Professor Wiesener beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten
in Kiel: Bargmann, Grewe, Horstmann, Juza, Kleinfeller, Kneese, Lochte-Holtgreven, Overbeck, Remane, Schiebler.

in Freiburg: Fischer, Fleckenstein, Ganal, Goerttler, Göpfert, Holzer, Keller, von Kügelgen, Puff.

in Berlin: Bruntsch, Gasteiger, Gerhartz, Goerke, Grimmer, Handl, Harndt, Herken, von Herrath, Hommerich, Höring, Kleberger, Kloos, Kommerell, Körtge, Krauland, von Kreß, Lindner, Link, Loeschke, Maßhoff, von Mikulicz-Radecke, Nau, Neuhaus, Oeser, Pezold, Remmer, Schettler, B. Schmidt, Schmitt-Rohde, E. Schröder, Schütz, Selbach, Siebert, Spier, F. Stein, Thomaschek, Werner, Witt, Witzgall.